

FÜHNER-WIELANDS

# SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

UNTER MITWIRKUNG  
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT  
HERAUSGEgeben von

B. BEHRENS  
PHARMAKOLOGISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT KIEL

14. BAND, HEFT 6  
MIT 5 TEXTABBILDUNGEN  
(ABGESCHLOSSEN AM 2. OKTOBER 1953)



SPRINGER·VERLAG  
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG  
1953

Sig. Vergift.fälle  
Arch. Toxikol.

Preis DM 7.20

Führer-Wielands  
Sammlung von Vergiftungsfällen  
Archiv für Toxikologie

Begründet 1930. (Band 1 bis 5 unter dem Titel „Sammlung von Vergiftungsfällen“). Unter Mitwirkung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft sowie von E. Hesse und E. G. Starkenstein, ab Band 4 (1933) auch von A. Brüning, F. Flury V. Müller-Hess u. a. herausgegeben von H. Führer, ab Band 7 (1936) von B. Behrens. Leipzig-Berlin, F. C. W. Vogel, ab Band 11 (1941) Springer, Berlin.

Führer-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen, Archiv für Toxikologie erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden zusammengefaßt werden.

Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. B. Behrens, (24) Kiel, Hospitalstr. 20.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autoren sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlags nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist.

Wir bitten, die Hinweise auf der 3. Umschlagseite zu beachten.

Springer-Verlag

Heidelberg, Neuenheimer Landstr. 24 Berlin W 35, Reichpietschufer 20  
Fernsprecher: 24 40 Fernsprecher: 24 92 51

Vertriebs-Vertretung im Ausland:

Lange, Maxwell & Springer Ltd., 242 Marylebone Road, London N. W. 1

| Band 14   | Inhaltsverzeichnis | Heft 6 |
|---|--------------------|--------|
|   |                    | Seite  |
| <b>A. Vergiftungsfälle</b>  |                    |        |
| 1026. <i>Hauschild, F.</i> , Tödliche Kalkstickstoffvergiftung und die Frage des gestörten Alkoholabbaues .....   | 311                |        |
| 1027. <i>Erbslöh, J.</i> , Anilin-Vergiftung durch Stempelfarben bei Neugeborenen .....   | 321                |        |
| 1028. <i>Keller, H.</i> , Vorhofsläppchen nach Pilzvergiftung ( <i>Amanita phantherina?</i> ) .....   | 325                |        |
| 1029. <i>Wallner, K.</i> , Eine Vergiftung mit E 605 forte (Bayer) mit tödlichem Ausgang .....  | 329                |        |
| 1030. <i>Hoschek, R.</i> , Tödliche akute Trichloräthylenvergiftung mit Nachweis des Giftes in der Leiche .....   | 330                |        |
| 1031. <i>Trautmann, H.</i> , Trichloräthylenvergiftungen im Bergbau bei Anwendung eines Reinigungsmittels „Urania 2“ .....  | 337                |        |
| 1032. <i>Hettler, W.</i> , u. K. G. <i>Bergner</i> , Orthotrikresylphosphatvergiftung. (Ungewöhnliches Zustandekommen einer Lebensmittelvergiftung bei Mutter und Kind) ..... | 339                |        |
| 1033. <i>Pilz, Ch.</i> , Tod durch intravenöse Benzininjektion. Mit 1 Textabbildung.  | 344                |        |
| 1034. <i>Osterwald, K.-H.</i> , Zwei Beobachtungen von Atmehemmung nach Polamidonmissbrauch .....   | 349                |        |
| 1035. <i>De Boor, W.</i> , Über Thalliumpsychosen .....   | 351                |        |
| 1036. <i>Salm, H.</i> , Todesfall nach einem Abtreibungsversuch mit Movellan-Tabletten .....  | 357                |        |
| <b>C. Sammelberichte</b>  |                    |        |
| 68. <i>Graubner, W.</i> , Vergiftungen durch Hexachlorcyclohexan und seine Wirkungsweise beim Warmblüter .....  | 358                |        |
| <b>D. Problematik</b>   |                    |        |
| 8. <i>Grüner, O.</i> , Ein photometrisches Verfahren zur Blutalkoholbestimmung. Mit 1 Textabbildung .....   | 362                |        |
| 9. <i>Breinlich, J.</i> , Der chemische Nachweis von insecticiden Pflanzenschutzmitteln mit Nitrophenolstruktur (E 605 und ähnliche) .....                                    | 366                |        |
| 10. <i>Klotzsche, C.</i> , Zur Frage der Allgemeinwirkung thioglykolsäurehaltiger Dauerwellmittel. Mit 3 Textabbildungen .....  | 372                |        |

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig  
(Direktor: Prof. Dr. F. Hauschild).

## Tödliche Kalkstickstoffvergiftung und die Frage des gestörten Alkoholabbaues.

Von  
F. HAUSCHILD.

(Eingegangen am 10. Februar 1953.)

Das von Kölsch 1914 erstmals beschriebene und als „Kalkstickstoffkrankheit“ bezeichnete Vergiftungsbild, welches bei gleichzeitiger Aufnahme an sich unwirksamer Mengen von Kalkstickstoff und Alkohol auftritt, besitzt eine zunehmende gewerbehygienische und toxikologische Bedeutung.

Dieses eigentümliche Verhalten von Kalkstickstoff, bei gleichzeitigem Alkoholgenuss zu schweren Erscheinungen zu führen, hat eine Zahl experimenteller Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus zur Folge gehabt, ohne bisher restlos geklärt zu sein.

Das in neuerer Zeit zur Behandlung der Trunksucht empfohlene Tetraäthylthiuramdisulfid (TATD), auch als Antabus bekannt, zeigt wirkungsmäßig gewisse Parallelen zum Erscheinungsbild der Kalkstickstoffkrankheit. Auf Grund von Untersuchungen, über welche in den letzten Jahren zuerst Jacobson, Hald und Mitarbeiter berichteten, wird angenommen, daß beiden Vergiftungen ein ähnlicher Wirkungsmechanismus zugrunde liegt. Außer Cyanamid, dem wirksamen Agens des Kalkstickstoffs, sowie dem TATD und einer Anzahl seiner Derivate ist eine ähnliche Unverträglichkeit mit Alkohol noch von dem als Speisepilz bekannten und nur bedingt giftigen Faltentintling (*Coprinus atramentarius*) beschrieben.

Im folgenden soll an Hand einer gutachtlichen Stellungnahme zu einem fraglichen Fall von Kalkstickstoffvergiftung mit tödlichem Ausgang auf die erhebliche toxikologische Bedeutung des Kalkstickstoffs und weiterhin auf die neueren Ansichten über den Wirkungsmechanismus von Kalkstickstoff und auch TATD eingegangen werden.

### I. Gutachtliche Stellungnahme zu einem fraglichen Fall von Kalkstickstoffvergiftung mit letalem Ausgang.

Vom Arbeitsgericht in C. wurde um eine gutachtliche Stellungnahme hinsichtlich der Frage eines landwirtschaftlichen Berufsunfalles ersucht, welche den einige Wochen nach dem Streuen von Düngekalk erfolgten Tod des landwirtschaftlichen Arbeiter He. betrifft. Da die Angelegenheit bereits über ein Jahr zurücklag, standen lediglich die Protokolle und ein kurzer Sektionsbericht zur Verfügung. Somit war es mit Vorbahalten möglich, unter Berücksichtigung der zugänglichen Literatur und des Aktenmaterials eine Kalkstickstofferkrankung auszuschließen oder aber zu einer positiven Stellungnahme im Sinne eines landwirtschaftlichen Berufsunfalles mit Wahr-

scheinlichkeitswert zu gelangen. Es soll zunächst auf den Sachverhalt, die dem Gutachten zugrundeliegenden Akten und die eigene Stellungnahme eingegangen werden.

*a) Tatsachenmaterial zum erstatteten Gutachten.*

Vom Arbeitsgericht C. wurde in der Klage der Ehefrau des Verstorbenen gegen die Entscheidung der Sozialversicherungsanstalt ein Gutachten erbettet, in welchem Stellung zu nehmen war, ob der am 13. 11. 1949 erfolgte Tod des landwirtschaftlichen Arbeiters He. in einem ursächlichen Zusammenhang mit dem am 8. 10. 1949 erfolgten Ausstreuen von Düngekalk steht. Hierzu lagen ein Gutachten und Sektionsprotokoll des Krankenhauses in C. vor, ferner eine auf diesem Gutachten beruhende Entscheidung der Sozialversicherungsanstalt, in welcher ein Zusammenhang zwischen dem Tod des He. und dem Ausstreuen von Düngekalk nicht anerkannt wird. Aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen war folgender Verlauf der fraglichen Vergiftung zu rekonstruieren:

Nach dem Streuen von Düngekalk am 8. 10. 1949 trat bei dem landwirtschaftlichen Arbeiter He. ungewöhnlicher Durst auf. Am Tag darauf zunehmende Beschwerden, wie Brennen im Rachen und Kehlkopf, Harndrang, starke Schwäche und Krankheitsgefühl, so daß Krankmeldung erfolgte. Da eine Besse rung nicht eintrat, sondern seit einigen Tagen das linke Bein kälter und versteift erschien, wurde der Arzt Dr. E. zugezogen, welcher bei der am 26. 10. 1949 erfolgten Untersuchung die Beschwerden des Patienten (lt. Angaben der Ehefrau) auf das Kalkstreuen zurückführte und weitere Bettruhe anordnete. Der Befund dieser Untersuchung lautete: Starke Rötung der Schleimhaut des Rachens und Kehlkopfes, Magenkatarrh, starke Kopfschmerzen. Außer Bettruhe war über sonstige therapeutische Maßnahmen nichts zu ermitteln.

Da sich der Zustand des Patienten nicht besserte, wurde am 12. 11. 1949 der Heilpraktiker M. zugezogen, welcher im Urin weder Zucker noch Eiweiß nachweisen konnte. Er stellte eine starke „fortschreitende“ Entzündung des Nasen-Rachen-Raumes fest und einen so schlechten Allgemeinbefinden, daß er sofortige Krankenaufnahme empfahl. Die Einweisung erfolgte tags darauf durch den früher behandelnden Arzt Dr. E.

Wenige Stunden nach der Krankenaufnahme kam Patient zum Exitus. Im Harn wurden kurz vorher Eiweiß und Zucker nachgewiesen.

Die durch die dortige Prosektur erfolgte Sektion ergab:

EMBOLIE des linken Beines mit Thrombose der linken Arteria iliaca comm. Als Todesursache wurde im Sektionsprotokoll Herzschwäche infolge einer bestehenden Zuckerkrankheit (!) angegeben.

Auf Grund dieser Befunde wurde ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Exitus und dem Düngekalkstreuen nicht anerkannt. Der Tod wurde als Folge einer Herzschwäche angesehen; die durch die Sektion nachgewiesene Thrombose sei erst 5 Wochen nach dem Ausstreuen des Düngekaltes aufgetreten und auch hierfür sei ein Zusammenhang abzulehnen.

*b) Eigene Stellungnahme.*

Auf Grund dieses Sachverhaltes und der dürftigen Unterlagen schien es zunächst nicht möglich, zu einer gutachtlichen Stellungnahme zu kommen. Vielmehr mußte vorerst die Klärung einiger wesentlicher und aus den vorliegenden Akten nicht ersichtlicher Fragen herbeigeführt werden. Aus diesem Grunde wurde versucht, zu ermitteln, ob 1. es sich bei dem verwendeten Düngekalk um Kalkstickstoff handelt, 2. der Verstorbene in den letzten Jahren des öfteren krank oder sein Gesundheitszustand gut war, 3. der Verstorbene am Tage des Streuens von Düngekalk Alkohol zu sich genommen hatte.

Zu den Fragen 1. und 2. ergab sich eindeutig, daß es sich um sogenannten schwarzen ätzenden Kalkstickstoffdünger handelte und der Verstorbene vorher nie ernstlich krank, sondern bei guter Gesundheit war. Zu Frage 3. war zunächst durch den behandelnden Arzt Dr. E nur zu erfahren, daß seines Wissens am gleichen Tage, als He. den Düngekalk streute, die Einweihung des dortigen neu eröffneten Dorfgasthauses stattfand. Erst der bei dem erwähnten Heilpraktiker M. eingeholte Bescheid ergab eindeutig (auch von anderen Dorfbewohnern bestätigt), daß He. am Tage des Kalkstreunens abends bei der Einweihung des Dorfgasthauses anwesend war und zumindest ein bis zwei Glas Bier getrunken hat.

Diese, wenn auch dürftigen, nachträglichen Ermittlungen und vor allem der erwiesene Alkoholgenuss am Tage des Düngekalkstreunens schienen, besonders bei Berücksichtigung der aus der Literatur bekanntgewordenen Vergiftungen, nunmehr ausreichend, um ein Gutachten zur Unfallursache abzugeben. Dieses besagt, daß das vorliegende Material und insbesondere der am Tage des Düngekalkstreunens stattgefundene Alkoholgenuss nicht gestatten, das Vorliegen einer Kalkstickstoffkrankheit bei dem Verstorbenen hinreichend sicher auszuschließen. Vielmehr sprechen sehr viel Hinweise dafür, den Tod des He. in einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Kalkstickstoffstreuen bzw. dem stattgefundenen zusätzlichen Alkoholgenuss zu bringen. Es wurde deshalb eine positive Stellungnahme im Sinne eines landwirtschaftlichen Berufsunfalles eingenommen.

## II. Sonstige Kalkstickstoffvergiftungen mit letalem Ausgang.

Im folgenden sollen in Kürze und stichwortähnlich die aus der uns zur Verfügung stehenden Literatur bekanntgewordenen Todesfälle nach Streuen von Kalkstickstoff angeführt werden, wobei zwar in den meisten Fällen ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Vergiftung und dem erfolgten Tod nicht erbracht werden konnte, jedoch von der Mehrzahl der betreffenden Autoren mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen wurde.

### Fall 1 nach Winterfeld-Zerwick.

47jähriger landwirtschaftlicher Arbeiter erkrankt am zweiten Tag nach dem Düngekalkstreuen mit starkem Kopfschmerz. Arztbesuch am 3. und 5. Tag.

*Diagnose:* Eitrige Mandelentzündung.

*Alkoholgenuß* am Tag des Streuens einwandfrei erwiesen.

*Exitus letalis* am 8. Tag nach dem Kalkstreuen.

*Sektionsbefund:* Außer Verätzungen der Atemwege keine bestimmte Ursache feststellbar.

*Gutachter-Beurteilung:* Berufsunfall und ursächlicher Zusammenhang mit dem Kalkstreuen bejaht.

### Fall 2 nach Bornträger.

Nach Düngekalkstreuen starke Beschwerden im Rachen. Krankheitsgefühl.

*Alkoholgenuß* am Tage des Streuens fraglich.

*Exitus letalis:* 4 Tage nach dem Düngekalkstreuen.

*Diagnose:* Akute Kehlkopfentzündung.

### Fall 3 nach Janssen.

67jähriger Landwirt verspürt nach 3—4stündigem Streuen von Düngekalk starke Müdigkeit, am nächsten Tag Brennen im Hals, Frostgefühl, Anschwellen der Füße. Am 12. Tag wird Arzt zugezogen, welcher am linken Unterschenkel eine kleine Venenentzündung mit Sepsis verdacht feststellt, gleichzeitig brandige Abstoßung der Schleimhäute von Mund und Rachen.

*Alkoholgenuß* in den fraglichen Tagen nicht sicher erwiesen.

*Exitus* erfolgt 10 Tage später.

*Diagnose* bzw. *Todesursache:* Herzschwäche als Folge einer Sepsis.

*Gutachter-Beurteilung:* Zusammenhang mit dem Kalkstickstoffstreuen abgelehnt.

## Fall 4 nach Ohnesorge, zit. nach Kohlmann.

56jähriger landwirtschaftlicher Arbeiter verstarb nach Kalkstickstoffvergiftung an aufsteigender Paralyse.

## Fall 5 nach Görtner.

55jähriger Landwirt streut früh Kalkstickstoff und trinkt abends einen Schnaps. Danach Beklemmungen, Atembeschwerden, hochroter Kopf. Am 2. Tag starke Mattigkeit, Halsschmerzen. Am 3. Tag stellt der zugezogene Arzt starke Rachenrötung fest, am 5. Tag stark verquollene Gaumenbögen, leichtes Fieber. Abstrich auf Di. negativ. Am 7. Tag im Urin Eiweiß positiv, infolge Verschlechterung des Zustandes Einweisung in ein Krankenhaus.

Befund: wie oben, außerdem Conjunctivitis, Zahnfleischulcerationen, bronchische Geräusche. Weitere Verschlechterung.

*Alkoholgenuss* erwiesen.

*Exitus letalis* am 17. Tag nach dem Kalkstreuen.

*Sektionsbefund:* Tracheitis, Bronchitis, Bronchopneumonie, akute Glomerulonephritis.

## Fall 6 zit. nach Kohlmann.

39jähriger Mann bekommt nach Düngekalkstreu Kopfschmerz, Verstopfung, Schüttelfrost. Nach einigen Tagen am Körper multiple Abszesse.

*Alkoholgenuss* in der fraglichen Zeit unwahrscheinlich.

*Exitus letalis* mehrere Wochen nach dem Kalkstreuen.

*Diagnose:* Staphylokokken-Sepsis.

## Fall 7 nach Kohlmann.

62jähriger Landwirt streut bei feuchtem Wetter mit durchnästen Schuhen Düngekalk. Leichte Ätzdefekte an den Füßen, die trotz Salbenbehandlung durch den Arzt nicht restlos abheilen.

14 Tage nach dem Kalkstreuen Fieber, Brechen, Rückenschmerzen. Ein Punktat des Kniegelenkes über einem verheilten Ätzschorf ergibt haemolytische Streptokokken.

*Alkoholgenuss* nicht bekannt.

*Exitus letalis* einige Wochen nach dem Kalkstreuen.

## Fall 8 ebenda.

37jähriger Landwirt streut in erkältetem Zustand Kalkstickstoffdünger. In der Nacht darauf hohes Fieber. Alkoholgenuss hat angeblich nicht stattgefunden. Der Arzt stellt am 2. Tag Pneumonie fest, anschließend nur noch geringer Auswurf, der vorher rostbraun, nunmehr zunehmend milchig-schaumig wird. Starker Durst. Am 8. Tag kein Fieber, jedoch Rasselgeräusche und Verdacht auf Lungenödem.

*Alkoholgenuss* nicht erwiesen.

*Exitus letalis* am 9. Tag nach dem Kalkstreuen als Folge von Pneumonie und Lungenoedem.

*Sektion:* abgelehnt.

*Berufsunfall anerkannt.*

## Fall 9 ebenda.

46jähriger Bauer streut bei feuchtem Wetter Düngekalk.

Anschließend Bronchitis, Schüttelfrost. Am 3. Tag Krankenhauseinlieferung.

*Alkoholgenuss* am Tage des Kalkstreuens erwiesen.

*Exitus letalis* am 6. Tage nach dem Kalkstreuen.

*Diagnose:* Bronchopneumonie und Lungenoedem.

## Fall 10 ebenda.

45jähriger Bauer erkrankt nach dem Streuen von Kalkstickstoffdünger bei feuchtem Wetter an wechselndem Fieber. Da Kratzen im Hals und Durst, wurde Alkohol genossen. Zunehmende Verschlimmerung. Am 5. Tag Krankenhausweisung mit Temperatur von 40,2°.

Alkoholgenuss erwiesen.

Exitus letalis am 7. Tag nach dem Kalkstreuen.

Diagnose: Lungenoedem.

Neben diesen, uns aus der Literatur bekanntgewordenen tödlichen Vergiftungen im Anschluß an das Streuen von Düngekalk, ist die Zahl der mehr oder minder schweren Vergiftungen, welche, ohne letal zu enden, mit Wahrscheinlichkeit als Kalkstickstoffvergiftung angesehen werden können, eine naturgemäß größere. Es ist jedoch zu bedenken, daß die wirkliche Zahl derartiger auf den Umgang mit Kalkstickstoff zurückzuführender Vergiftungsfälle, die nicht diagnostiziert oder publiziert wurden, sehr viel höher sein dürfte.

Obgleich, wie schon betont, ein exakter Beweis des ursächlichen Zusammenhangs zwischen Kalkstickstoffaufnahme und den späteren Erkrankungen in den meisten Fällen nicht zu erbringen ist, sondern nur mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, lassen die angeführten 10 bzw. 11 Fälle, wie auch von vielen Autoren betont, einige charakteristische Merkmale erkennen:

Innerhalb der ersten Tage nach Kontakt mit dem Düngekalk zunächst lokale Symptome von seiten der Schleimhäute des Rachen, der Trachea oder der Bronchien, dabei meist ausgesprochenes Krankheitsgefühl unter zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Bei gleichzeitigem Alkoholgenuss (oft infolge des Durstgefühles) die typischen Zeichen der Kalkstickstoffkrankheit. Der Exitus erfolgt unter oft unklarer Todesursache häufig auf infektiös-septischer Basis.

Es erscheint zweckmäßig, zwischen den zunächst lokalen Wirkungen, welche sich auf der äußeren Schleimhaut und den Schleimhäuten abspielen und durch die Ätzwirkung des Calciumhydroxyds zu erklären sind und den resorptiven Giftwirkungen ohne und mit gleichzeitigem Alkoholgenuss etwa wie folgt zu unterscheiden:

I. Lokale Schädigungen (Ätzwirkungen und sekundäre Infektionen)

- a) Äußere Haut
- b) Auge
- c) Schleimhäute

II. Resorptive Schädigungen

- a) Durch Kalkstickstoff allein
- b) Bei gleichzeitigem Alkoholgenuss (Kalkstickstoffkrankheit)

III. Kombinierte Schädigungen

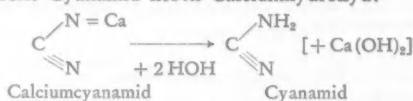
Lokal und resorptiv

IV. Spätschäden

Lokal und resorptiv, deren ursächlicher Zusammenhang mit den Schädigungen sub I—III wahrscheinlich ist.

### III. Zur Chemie und Pharmakologie von Kalkstickstoff und TÄTD.

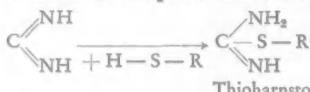
Aus Kalkstickstoff bzw. Calciumcyanamid entsteht durch Einwirkung von Wasser freies Cyanamid neben Calciumhydroxyd:



Cyanamid kann auch als Nitril der Carbaminsäure bezeichnet werden, ihm dürfte, wofür manche Reaktionen sprechen, besser die Carbodiimid-Struktur zuzusprechen sein:



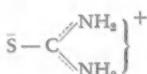
Cyanamid reagiert, worauf schon *Glaubach* und später *Winterfeld-Zerwilek* hinweisen, besonders leicht mit  $\text{H}_2\text{S}$  bzw. SH-Gruppen unter Bildung von Thioharnstoff bzw. entsprechenden Derivaten wie folgt:



Nach *Werner* wird für Thioharnstoff folgende Struktur (innere Salzform)



und nach *Zecker* die Dipolstruktur



angenommen.

Mit Ammoniak und Aminen reagiert Cyanamid unter Bildung entsprechender Guanidine.

Tetraäthylthiuramdisulfid (TÄTD), welches, wie erwähnt, nach Alkoholgenuss zu Erscheinungen führt, die denen der Kalkstickstoffkrankheit ähneln, besitzt folgende Struktur:



Es weist damit einige struktur-chemische Beziehungen auf zu dem erwähnten Thioharnstoff, für beide Moleküle ist die  $\text{S-C-N}$ -Gruppierung charakteristisch. Thiocarbamate, als ein halbiertes TÄTD-Molekül anzusehen, gehen bei der Oxydation (z. B. durch Jod) in Thiuuramdisulfide über. Im Blut wird TÄTD wahrscheinlich zu Thiocarbamat gespalten.

Kalkstickstoff selbst bzw. Calciumcyanamid sind (im Gegensatz zu früheren Ansichten) als relativ ungiftig zu bezeichnen. Für den Menschen gilt in Annäherung eine Dosis von 10 g als toxisch. Im Tierversuch beträgt die LD<sub>50</sub> für die Maus bei intraperitonealer Injektion 0,24 g/kg. Für die Ratte fanden wir eine mittlere letale Dosis von 0,3 g/kg bei intraperitonealer Applikation. Rawiger zeigte im Selbstversuch, daß nach Aufnahme von 0,15 g Cyanamid, entsprechend ca. 0,35 g Kalkstickstoff, und dem Genuß von einem Glas Bier bereits das typische Bild der Kalkstickstoffkrankheit auszulösen ist. Dies entspricht einer Verstärkung der Toxizität durch den Alkohol um das rd. Dreißigfache.

Hesse zeigte, daß neben Alkohol auch andere Pharmaca bei gleichzeitiger Cyanamidabgabe zu einer verstärkten Reaktion im Sinne einer Potenzierung führen. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß es sich bei der Kalkstickstoffkrankheit nicht um eine Verstärkung der Alkoholwirkung handelt. Vielmehr nimmt durch unterschwellige Alkoholdosen die Toxizität des Kalkstickstoffs bzw. Cyanamids erheblich, bis um das Dreißigfache, zu. Die Symptome sind im Tierversuch jedoch nicht völlig identisch mit denen, welche durch Cyanamid allein festzustellen sind. Hinsichtlich sonstiger pharmakologischer Wirkungen von Calciumcyanamid sei auf die Arbeiten von Gergens u. Baumann, ferner von Kölsch, Dittrich, Glaubach und Winterfeld-Zerwic verwiesen.

Nach diesen Autoren greift Cyanamid tiefer in das Zellgeschehen ein. So resultiert ein geringeres Entgiftungsvermögen für Phenole durch Hemmung der Katalase, weiterhin ist das reduzierte Glutathion vermindert. Letzteres wird gedeutet auf Grund der Reaktionsfähigkeit von Cyanamid mit SH-Gruppen und die Anlagerung erfolgt pH-abhängig, wie Glaubach zeigte, nach Art einer Gleichgewichtsreaktion.

Noch keine Klarheit besteht über Chemismus und Wirkungen dieses aus Cystein-Glutathion entstandenen Anlagerungsproduktes; nach Kühnau scheint es sich nicht um ein Thioharnstoff-Derivat zu handeln.

Winterfeld-Zerwic glauben, diesem hypothetischen Anlagerungsprodukt, welches sie als „Cystein-Isothioharnstoff“ bezeichnen, eine evtl. Bedeutung bei der Intoxikation zusprechen zu müssen und nehmen eine hohe Toxizität an. Ganz sicher dürfte der Mangel an disponiblem Glutathion bzw. Cystein als ein wesentlicher Faktor für das Zustandekommen der Cyanamid-Vergiftung anzusehen sein. Deshalb schien auch der Versuch, durch Cystein-Zufuhr die Kalkstickstoffkrankheit therapeutisch zu beeinflussen, durchaus naheliegend. Jedoch erfuhren diese Überlegungen durch Winterfeld-Zerwic eine andere Deutung, welche eine Wirksamkeit von Cystein wenig wahrscheinlich machte, vor allem, da diese Autoren dem hypothetischen Anlagerungsprodukt Cystein-Cyanamid wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen der Intoxikation zuschreiben. Sie errechnen auf Grund der Annahme eines disponiblen Glutathiongehaltes im Blut von 1,75 g eine Menge von 0,24 g Cyanamid bzw. 0,56 g Kalkstickstoff, um das gesamte verfügbare Glutathion abzubinden. Es fällt auf, daß diese errechnete Cyanamid-Dosis tatsächlich in etwa der gleichen

Größenordnung liegt wie diejenige, welche bei Alkoholgenuss eine Stickstoffkrankheit auslöst.

Eine derartige Deutung des Wirkungsmechanismus stößt u. E. jedoch auf einige Schwierigkeiten vor allem hinsichtlich der relativ geringen toxischen Wirkungen von Cyanamid allein und den so intensiven, anfall-ähnlichen Zustandsbildern bei gleichzeitigem Alkoholgenuss. Thyry vermutet eine intravitale Umwandlung von Cyanamid in Diäthylcyanamid, letzteres ist erheblich toxischer als die Grundsubstanz, auch konnte nach Cyanamidgabe im Tierversuch niemals im Blut freies Cyanamid, wohl hingegen Diäthylcyanamid nachgewiesen werden.

Jordi berichtet 1947 in einer gewerbe-medizinischen Abhandlung über Kalkstickstoffvergiftungen von einem Selbstversuch, zu welchem sich ein Arbeiter eines Kalkstickstoffbetriebes zur Verfügung stellte. Es wurde hierbei ein experimentell durch Alkoholgenuss ausgelöster Zustand von Stickstoffkrankheit mittels einer einzigen Injektion von 0,2 g Cystein-Hydrochlorid intramuskulär innerhalb 10 Minuten restlos kupiert. Dieser Befund erscheint beachtenswert und bedürfte der Untermauerung, da z. Z. weitere Berichte über ähnliche Wirkungen des Cysteins uns nicht bekannt wurden. Dies um so mehr, als neuerdings durch die Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von TATD auch andere Deutungsmöglichkeiten für das Zustandekommen der Kalkstickstoff-Vergiftung im Sinne einer vermehrten Acetaldehydbildung diskutiert werden.

TATD zeigt an der Maus eine geringere Toxizität als Cyanamid, die Vergiftungssymptome sind wenig charakteristisch, jedoch etwas abweichend von denjenigen durch Cyanamid. Der nach TATD und gleichzeitigem Alkoholgenuss auftretende typische Zustand, welcher die ganze Skala von zunächst harmlosen Symptomen unangenehmer Art bis zu recht bedrohlichen Reaktionen umfaßt (Hitzezittern, Vasodilatation, akuter Blutdrucksturz, Tachykardie und Hyperventilation), weist viele Analogien zur Kalkstickstoffkrankheit auf.

Hald, Jacobson u. Larsen stellten 1943 diese Unverträglichkeit des TATD mit Alkohol, die man analog auch als „Antabus-Krankheit“ bezeichnen könnte, gelegentlich des Arbeitsens im Laboratorium mit derartigen Thiuramdisulfiden erstmals fest. Sie verfolgten diesen auffälligen Befund und konnten diese Wirkung des TATD damit erklären, daß es nicht zu weiterer Oxydation des aus der ersten Phase des Alkoholabbaues stammenden Acetaldehydes kommt. Diese wird infolge spezifisch fermenthemmender Eigenschaften des TATD verhindert, wie die erwähnten Autoren durch Bestimmung des Acetaldehydblutspiegels und sonstige eingehende Untersuchungen zeigten.

Kjelgard konnte eine Hemmwirkung von TATD auf Knoxs Aldehyd-oxydase noch in Verdünnung von  $1 \times 10^{-7}$ , Graham eine gleichstarke Hemmwirkung auch auf die Aldehyd-Dehydrogenase (Racker) nachweisen. Durch reduziertes Glutathion oder Ascorbinsäure in hohen Dosen kann dieser Hemmungsmechanismus des TATD auf die genannten Fermente in vitro teilweise paralysiert werden. Nach Untersuchungen von Richert, Vanderlinde u. Westerfeld wird das Ferment Xanthinoxydase (Schar-

dinger-Enzym) erst in Verdünnungen zwischen  $4 \times 10^{-3}$  bis  $4 \times 10^{-4}$  gehemmt. Auf Grund des Verhaltens von Methylenblau bei diesem Hemmungsmechanismus nehmen diese Autoren an, daß die oxydierte Form des Fermentes sich nicht wieder bilden kann.

Nach Jacobson u. Mitarbeitern beträgt der Acetaldehydgehalt des Blutes nach Verarbeitung derartiger Präparate und Alkohol in entsprechender Dosierung im Mittel für Cyanamid 0,56 mg%, TATD 2,27 mg%, Dicyandiamid 0,14 mg% und Natriumdithiocarbamat 0,2—1,04 mg%, dagegen nach Alkohol allein 0,02—0,5 mg%.

de Jongh fand eine Verstärkung der Acetaldehyd-Toxizität durch TATD von 0,62 g/kg auf 0,44 g/kg Ratte. Sollte es sich sowohl nach TATD als auch nach Cyanamid und Alkohol lediglich um eine auf den erhöhten Acetaldehydgehalt zurückzuführende Vergiftung handeln, wie dies neuerdings schon in Lehrbücher der Toxikologie (Moeschlin) übernommen wurde, so müßten gewisse Parallelen zwischen der Acetaldehydvergiftung und den erwähnten Intoxikationen feststellbar sein. Mit dieser Frage beschäftigten sich kürzlich Seibert, Huggins u. Bryan. Diese Autoren weisen bereits auf verschiedene Diskrepanzen hin, welche sich aus der erwähnten Konzeption ergeben und lassen es fraglich erscheinen, ob die durch TATD und Alkohol ausgelösten Erscheinungen lediglich durch direkte oder indirekte Acetaldehydwirkungen zu erklären sind. Nach E. Nelson bedingt Acetaldehyd am Hunde eine Vasokonstriktion, welche durch Ergotamin verhindert und durch Cocain verstärkt wird. Nach Bayer u. Wense fördert Acetaldehyd auf Grund von Versuchen in vitro die Adrenalin-Oxydation. Cocain dagegen hemmt die durch Acetaldehyd beschleunigte Adrenalin-Oxydation. Toscano u. Malafaga zeigten, daß in vitro Adrenalin durch Acetaldehyd inaktiviert wird.

Handowsky sowie neuerdings Asmussen u. Mitarbeiter überprüften tierexperimentell die Kreislaufwirkung von Acetaldehyd und nehmen als Ursache für den pressorischen Effekt Angriffspunkte an den Chemosensorezeptoren des Carotissinus an.

Besonderes Interesse dürfte der von Christensen kürzlich beschriebene Antidot-Effekt intravenös applizierter Eisensalze auf die TATD-Alkoholreaktion finden, ohne daß ein ähnliches Verhalten bei der Kalkstickstoffkrankheit beschrieben wurde.

Schließlich sei noch auf einige Eigenschaften des Cyanamids hingewiesen, welche evtl. als Deutung der sehr häufig nach derartigen Intoxikationen auftretenden langwierigen septischen Zustände beachtenswert erscheinen. Zwar könnte bereits auf Grund der Glaubachschen Untersuchungen durch Verminderung des disponiblen Glutathion eine Resistenzminde rung des Organismus gegenüber Infektionserregern erklärt werden. Eingehende Untersuchungen über den Einfluß von Cyanamid auf Wachstum und Virulenz für die Humanmedizin wichtiger pathogener Keime sind uns nicht bekannt, auch nicht, inwieweit eine Störung der normalen Bakterienflora infolge Hemmung bestimmter nichtpathogener und großzelliger Mikroorganismen zugunsten der pathogenen Keime möglich erscheint.

Über die Wirkung von Kalkstickstoff bzw. Cyanamid auf solche Mikroorganismen, welche für Ernährung und Wachstum der Pflanzen im Rahmen agrarwissenschaftlicher Fragen von Bedeutung sind, wurde von zahlreichen Untersuchern gearbeitet, vor allem hinsichtlich der Mikroflora des Ackerbodens. Bekannt ist die sogenannte garefördernde Wirkung des Kalkstickstoffs im Boden. Nach Untersuchungen von Janke wird in bestimmten Konzentrationsbereichen die Tätigkeit von Bodenbakterien gefördert. Diese sogenannte keimsteigernde Wirkung wird als eine spezifische Eigenschaft von Kalkstickstoff angesehen. Kilian zeigte kürzlich, daß großzellige Mikroorganismen des Ackerbodens durch Kalkstickstoff abgetötet werden, so daß es zu einer indirekten Vermehrung solcher Keime kommt, die normalerweise durch diese großzelligen Mikroorganismen (Schimmelpilze, Buttersäurebakterien usw.) im Boden und an der Oberfläche hintenangehalten werden.

#### Zusammenfassung.

Anhand einer gutachtlichen Stellungnahme zu einer tödlichen Vergiftung mit Kalkstickstoff bei gleichzeitigem Alkoholgenuss wird auf die Beziehungen zwischen der Kalkstickstoffkrankheit und denjenigen Symptomen, welche nach TÄTD und Alkohol auftreten, hingewiesen. Es bestehen gewisse Diskrepanzen, so daß es noch verfrüh erscheint, das Erscheinungsbild der Kalkstickstoffkrankheit ähnlich demjenigen nach TÄTD und Alkohol als Folgen eines gestörten Acetaldehydabbaues zu deuten. Vielmehr dürfte bei der Kalkstickstoffkrankheit eine Störung des Cystein-Glutathion-Haushaltes im Sinne von Glaubach von wesentlicher Bedeutung sein.

#### Literatur.

- Asmussen, Hald u. Larsen:* Acta Pharmacologica 4, 313 (1948). — *Bayer u. Wense:* Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 188, 114 (1938). — *Bornträger:* zit. nach *Winterfeld u. Zerwik*. — *Christensen:* Quart. J. Alcohol 12, 30 (1951). — *de Jongh:* Arch. int. pharmacodyn. 1, 113 (1952). — *Dittrich:* Z. exp. Med. 43, 270 (1924). — *Gärtner:* Münch. med. Wschr. II, 1745 (1939). — *Gergens u. Baumann:* Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie, 105 (1875) 12. — *Glaubach:* Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 117, 247 (1927); 117, 257 (1927). — *Graham:* J. Pharm. and Pharmacol. 3, 160 (1951). — *Hald, Jacobson u. Larsen:* (1) Acta Pharmacologica 5, 298 (1949). — (2) Acta Pharmacologica 8, 329 (1952). — *Handowsky:* C. r. Soc. biol. 117, 238 (1934); 123, 1242 (1936). — *Hesse:* Slg. Vergift.fälle A 22, 1, S. 51 (1936); Z. f. d. ges. exp. Med. 321 (1921); 337 (1922). — *Janssen:* Slg. Vergift.fälle B 6, 1, S. 27 (1936). — *Jordi:* Schweiz. med. Wschr. 805 (1947) 188. — *Kjeldgaard:* Acta Pharmacologica 5, 397 (1949). — *Kohlmann:* Beitr. klin. Tbk. 96, 592 (1941); Verh. Dtsch. Ges. innere Med. 162 (1940). — *Kölsch:* (1) Münch. med. Wschr. 4, 1861 (1914). — (2) Zbl. Gew.-Hyg. S. 113 (1916). — *Kühnau:* Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 123, 24 (1927). — *Nelson:* Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 52, 23 (1943). — *Rawiger:* Z. exper. Med. 25, 344 (1921). — *Richert, Vanderlinde u. Westerfeld:* J. Biol. Chem. 186, 261 (1950). — *Seibert, Huggins u. Bryan:* Arch. int. pharmacodyn. 89, 426 (1952). — *Thyry:* Arch. d. Malad. Prof. 41, 132 (1942). — *Toscano u. Malafaga:* C. r. Soc. Biol. 118, 1118 (1935). — *Winterfeld u. Zerwik:* Slg. Vergift.fälle B 37, 4, 29 (1933); C 12, 4, S. 17 (1933).

Prof. Dr. F. Hauschild, Leipzig, Härtelstr. 16—18.

Aus der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses  
Stormarn, Bad Oldesloe  
(Leitender Arzt: Dozent Dr. med. habil. J. Erbslöh).

## Anilin-Vergiftung durch Stempelfarben bei Neugeborenen.

Von

JOACHIM ERBSLÖH.

(Eingegangen am 17. März 1953.)

Wenn wir im nachfolgenden über eine eigene Beobachtung einer Stempelfarben-Vergiftung bei Neugeborenen berichten, so geschieht dies aus folgenden Gründen. Die genannte Vergiftungsmöglichkeit ist nicht so selten, als es zunächst scheinen könnte. Das darüber vorliegende Schrifttum ist aber äußerst verstreut und bisher noch nirgendwo systematisch erfaßt. Bezeichnend dafür ist, daß z. B. in den deutschen gynäkologischen Fachzeitschriften keine einzige einschlägige Arbeit erschienen ist, obwohl ein Großteil der Vergiftungen Kinder aus Entbindungsanstalten betrifft, wie aus Hinweisen auf gynäkologischen Tagungen, z. B. von Heynemann und von Kok hervorgeht. Auch aus den umfangreichen pädiatrischen Veröffentlichungen ist die wahre Häufigkeit dieser Vergiftungsart nicht zu erkennen. Die nachstehende Literaturübersicht hat sich zwar bemüht, die bisherigen Arbeiten möglichst vollständig zu erfassen, kann aber bei der Verstreutheit der Mitteilungen keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit erheben. Sie zeigt aber bereits, daß Stempelfarben- bzw. Anilin-Vergiftungen bei Neugeborenen und Säuglingen offenbar häufiger sind, als bisher angenommen wurde. Dazu kommt, daß vermutlich nicht alle beobachteten Fälle richtig erkannt und daß nicht alle richtig erkannten Fälle auch veröffentlicht wurden. So verdanke ich z. B. Herrn Professor Jochims von der Kinderklinik der Städtischen Krankenanstalten Lübeck die mündliche Mitteilung, daß auch dort entsprechende Vergiftungen bekannt geworden sind, die aber nicht veröffentlicht wurden. Offenbar steht einer gerechten Beurteilung derartiger Vergiftungsfälle auch im Wege, daß manche Autoren sie für eine reine Kriegs- bzw. Nachkriegsscheinung halten. Dieser Eindruck kann allerdings durch die Häufung der Beobachtungen während und nach dem ersten und zweiten Weltkrieg entstehen, er wird aber widerlegt durch zahlreiche weitere Vergiftungsfälle, die unabhängig davon in letzter Zeit aufgetreten sind. Schließlich und endlich aber wird die Bedeutung der Vergiftungsfälle deswegen geringer eingeschätzt, weil vielfach die irrite Auffassung besteht, daß durch behördliches Verbot die Verwendung anilinhaltiger Stempelfarben und Wäschetinten nicht mehr möglich sei.

Nach diesen einleitenden Ausführungen soll nachstehend über unsere eigene Beobachtung und ihre Voraussetzungen kurz berichtet werden. An der von mir geleiteten Entbindungsabteilung wird, um alle evtl. Schädigungen durch Wäschetinten und Stempelfarben zu vermeiden, die Säug-

lingswäsche grundsätzlich nur durch Einnähen von gewebten Wäschennamen oder Einsticken entsprechender Beschriftungen gekennzeichnet. Anlaß zur Vergiftung gab die Tatsache, daß die Ende Dezember 1952 gehäuften Sonn- und Feiertage das turnusmäßige Durchwaschen der Windeln in der Waschküche unmöglich machten. Zur Behebung des dadurch entstehenden Wäschemangels erhielt die Waschküche von der Oberin die Anweisung, für die in Frage kommende Zeit eine Partie neuer Windeln auf Station zu geben. Diese wurden in Abwesenheit der leitenden Angestellten durch deren Vertreterin am Morgen des 29. Dezember gestempelt, und zwar mit einer Wäschetinte, die bereits vor der Währungsreform gekauft worden war, und deren Herkunft sich nachträglich nicht mehr mit Sicherheit feststellen ließ. Dabei wurde so reichlich Stempelfarbe verwendet, daß die einzelnen Buchstaben des Stempels zu zwei breiten schwarzen Streifen ausliefen. Nach dem Abstempeln waren die Windeln nicht mehr gewaschen, sondern gleich ins Kinderzimmer gegeben worden. Mit diesen Windeln war kein Kind gewickelt worden, aber von den 8 im Kinderzimmer befindlichen Säuglingen bekamen am gleichen 29. Dezember um 12 Uhr mittags 4 Kinder die betreffenden Tücher zweimal gefaltet und mit dem Druckstempel nach unten liegend als Spucktuch untergeschoben. Gegen 3 Uhr, als die Kinderschwester das Zimmer verließ, fiel ihr lediglich auf, daß ein Kind etwas blaß aussah. Als sie gegen etwa  $\frac{1}{2}$  Uhr wiederkam, fand sie das Kind wesentlich verändert vor, es hatte eine ausgesprochen livide Hautfarbe, die besonders ausgeprägt im Bereich des Mundes und der Augenpartien war. Auch die Haut des übrigen Körpers war deutlich bläulich verfärbt. Das Gesamt-aussehen des Kindes entsprach einem schweren Kollaps. Dabei waren aber die Atem- und Kreislaufverhältnisse nicht merklich verändert. Der Zustand verstärkte sich weiter bis zum Abend. Um 17 Uhr wurde das Kind bei der Mutter angelegt, trank normal und verhielt sich auch sonst normal. Eine wegen Verdachtes auf Zwerchfellhernie angefertigte Röntgenaufnahme ergab keine Besonderheiten. Kurz nach 20 Uhr fiel auf, daß von den 8 im Zimmer befindlichen Kindern 3 weitere Kinder ähnliche, wenn auch nicht gleich ausgesprochene Erscheinungen zeigten. Alle Kinder hatten trotz des beängstigend schlechten Aussehens normale Puls- und normale Atemverhältnisse, tranken alle gut, machten aber einen leicht benommenen Eindruck. Auffallend war, daß beim Schreien die übliche Rötung des Gesichtes völlig ausblieb. Die Haut war bei allen Kindern ausgesprochen trocken und kühl. Nach Erkennung der Ursache wurden die betreffenden Windeln gegen 22 Uhr entfernt. Bis zum Mittag des 30. Dezember hatten sich bei allen Kindern die gesamten Erscheinungen restlos zurückgebildet. Alle hatten trotz des Zwischenfalles zugenommen, auch wurden nachträglich keinerlei auffällige Veränderungen an ihnen mehr bemerkt.

An der Diagnose einer Anilin-Vergiftung durch die verwandte Stempelfarbe konnte bei dem Vorliegen der typischen Symptome und ihrem Verschwinden nach Entfernung der schädigenden Ursache kein Zweifel sein, auch wenn bei der Flüchtigkeit der Erscheinungen und mangels einer spektroskopischen Untersuchungsmöglichkeit Methämoglobinbildung nicht nachgewiesen werden konnte. Vollends beweiskräftig aber wurde der Fall

durch die weitere Untersuchung der verwendeten Stempelfarbe. Diese enthielt nebeneinander Anilinschwarz und davon deutlich abgesetzt gebliches Anilinöl, das durch Erhitzung mit Chloroform und Natriumlauge den typischen übertriegenden Benzoisonitrilgeruch ergab. Eine quantitative Bestimmung wurde dadurch vorgenommen, daß das Anilin mit Wasserdampf überdestilliert und bromatometrisch nach *A. V. Pamflow* titriert wurde. Eine Kontrollanalyse wurde nach Abfiltrieren des Pigmentes durchgeführt. In beiden Fällen ergab sich ein Gehalt von 56 Gewichtsprozent (!) Anilin, bezogen auf das Gewicht der Ausgangsfarbe.<sup>1</sup>

Die Beobachtung ist einmal bemerkenswert von der Seite der Stempelfarben-Vergiftung, zum anderen von der Seite der Anilin-Vergiftung her. Ähnliche Stempelfarben-Vergiftungen durch Anilin oder Nitrobenzol sind in letzter Zeit von *Rodeck* und *Westhaus* berichtet worden, die an der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf eine Massenvergiftung bei 41 Säuglingen durch Wäschetinte beschrieben haben, sowie von *Sinios*, der über eine Erkrankung von 10 Kindern am Krankenhaus Heidelberg in Hamburg berichtete. Weitere Nachkriegsveröffentlichungen stammen von *Kok*, von *Desneyer*, *Desnoyers*, *Ritter*, *Kagan*, *Mirman*, *Calvin* u. *Lundeen*, *Etteldorf*, *Howarth*. Altere Veröffentlichungen stammen von *Rayner*, *Ewer*, *Thomsen*, *Borinski*, *Graubarth*, *Bloom*, *Colemann* u. *Solomon*, *Heynemann*, *Druckrey* u. *Linneweb*, *Neuland*, *Schwarz* u. a. Dabei kann die Stempelfarbe entweder in direkten Kontakt mit der kindlichen Haut gebracht werden, wie z. B. in den Fällen von *Ewer*, oder aber durch Einatmung in den Organismus gelangen, wie in unseren eigenen Fällen. Betrachtet man die Intoxikation vom Standpunkt der Anilin-Vergiftung aus, so muß erwähnt werden, daß als Ursache von Anilin-Vergiftungen nicht nur Stempelfarben in Betracht kommen, sondern auch andere anilinhaltige Substanzen und Anilinderivate, so z. B. eine Hautcreme im Falle von *Fernandez*, die Ausdünstung eines Fußbodenanstriches bei *Rohrbach* und schließlich auch eine orale Vergiftung. Eine außergewöhnliche, aber instruktive Beobachtung dieser Art hat *Dollinger* mitgeteilt: 5 Mütter einer Entbindungsstation aßen von einem Kuchen, der mit Nitrobenzol gefälschtes Bittermandelaroma enthielt. Sie vertrugen ihn ohne Beschwerden, die von ihnen gestillten Neugeborenen aber erkrankten an einer Methämoglobinämie. Der letztgenannte Fall ist deswegen besonders bemerkenswert, weil er auf die besondere Neigung junger Säuglinge zur Methämoglobinbildung hinweist. Hierfür spricht auch die Tatsache, daß die von *Rodeck* und *Westhaus* beobachteten Anilin-Vergiftungen alle Kinder am 1. Trimenon betrafen.

Einen einzigartigen Fall einer Anilin-Vergiftung durch Pellidolsalben-Auflagen bei einem 3 $\frac{1}{2}$  Monate alten Kinde hat *Ochsenius* beschrieben. In

<sup>1</sup> Für die frdl. Durchführung der quantitativen Bestimmungen sind wir Herrn Prof. *Grewé*, dem Direktor des Institutes für organische Chemie der Universität Kiel, zu besonderem Dank verbunden.

diesem Fall wurde auf ein nässendes Ekzem eine 2 %ige Pellidolzinkpaste aufgelegt und mit Lint bedeckt. Nach 1½ Stunden verfärbte sich das Kind bläulich. Im Blut konnte spektroskopisch Methämoglobin nachgewiesen werden. Auf Entfernung der Pellidolsalbe hin Besserung, nach erneuter Pellidolsalben-Auflage wieder Zyanose. Der Fall ist deswegen bemerkenswert, weil im allgemeinen angenommen wird (siehe z. B. Eichholz), daß wohl das Scharlachrot mit seiner wirksamen Substanz Amidoazotoluol bei Kindern Anilin-Vergiftungen hervorrufen könne, daß aber das durch Azetylierung entstandene Diacetyl-amidoazotoluol in Form des Pellidols ungiftig sei. Die Beobachtung von Ochsenius zeigt, daß es unter bestimmten Bedingungen (nässendes Ekzem) doch zu einer Anilin-Vergiftung kommen kann.

Aus den verschiedenen Beobachtungen geht hervor, daß für Neugeborene und Säuglinge sowohl die Vergiftung über die Haut, wie durch Einatmung, als auch durch orale Aufnahme erfolgen kann. Wenn auch Todesfälle verhältnismäßig selten sind — soweit ich übersehe, sind die von Druckrey und Linneweh veröffentlichten beiden Todesfälle die einzigen, und von diesen ist wohl auch nur einer mit Sicherheit auf die Anilin-Vergiftung zurückzuführen — so handelt es sich doch um ein außerordentlich schweres und bedrohliches Krankheitsbild. Da bislang keine gesetzlichen Bestimmungen gegen die Verwendung anilin- und nitrobenzolhaltiger Substanzen zur Herstellung von Stempelfarben und Wäscheintinten bestehen, ist auch in der Zukunft mit dem Auftreten weiterer Anilin-Vergiftungen zu rechnen.

#### Literatur.

- P. Borinski: Dtsch. med. Wschr. 47, 1921, 1526. — Desneyer: Gynéc. et Obstétrique, Paris, 1947, 46/4: 472—474. — Desnoyers: Revue Médicale Française, Paris, 1947, 28/7 (102—104). — A. Dollinger: Mschr. Kinderhk., 97, 91 (1949). — H. Druckrey u. F. Linneweh: Slg. Vergift. Fälle Arch. Toxikol. XI, 1940, 37, A 835. — Eichholz: Lehrbuch der Pharmakologie, 5. Auflage, Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1947. — J. N. Eteldorf: J. of Pediatr. 38, 24 (1951). — H. Ewer: Dtsch. med. Wschr. 46, 1078 (1920). — J. Graubarth, C. J. Bloom, F. C. Coleman, H. N. Solomon: J. am. med. Assoc. 128, 1155 (1945). — R. Hernandez: Ref. Excerpta Med. Pediatr. 3, 149 (1949). — Heynemann: Zbl. Gynäk. 67, S. 139 (1923). — B. E. Howarth: Lancet, 1951, I, 1934. — Kok: Zbl. Gynäk. 69, 1015 (1947). — Sven Moeschlin: Klinik und Therapie der Vergiftung, Thieme-Verlag 1952. — W. Neuhold: Med. Klinik 1921, S. 903. — K. Ochsenius: Mschr. Kinderheilk., Bd. 43, H. 1 S. 54 (1929). — Rayner, cit. nach Walliker u. Baxter: Arch. of Pediatr. 66, 143 (1949). — H. Ritter: Mschr. Kinderheilk. 96, 319 (1949). — H. Rodeck u. H. Westhaus: Arch. Kinderheilk. 145, 1:77 (1952). — F. Rohrbach: Österr. Z. Kinderheilk. 2, 296 (1949). — Sinos: Med. Klinik 44, 4:114 (1949). — Eugenio Schwarz: Med. Ital. 23, 15 (1942). — Starkenstein-Rost-Pohl: Toxikologie, Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1929. — Thomsen: Münch. med. Wschr. 68, 399 (1921).

Doz. Dr. med. habil. J. Erbslöh, Bad Oldesloe, Kreiskrankenhaus Stormarn.

Aus der I. Med. Univ. Klinik Frankfurt am Main  
(Direktor: Prof. Dr. F. Hoff).

## Vorhofsflattern nach Pilzvergiftung. (*Amanita pantherina?*)

Von  
HANNELORE KELLER.

(Eingegangen am 10. Januar 1953.)

Es ist bekannt, daß durch Pilze relativ häufig Vergiftungen verursacht werden. Man muß dabei Vergiftungen durch sekundäres Auftreten von toxischen Stoffen in eßbaren Pilzen und solche durch Giftpilze selbst unterscheiden.

Bei der 1. Gruppe entstehen giftige Abbauprodukte einmal bei Liegenglassen frischer Pilze über 24 Stunden, zum andern durch mehrfaches Aufwärmen bereits zubereiteter Pilzgerichte. Infolge ihres Eiweißgehaltes bilden Pilze einen günstigen Nährboden für Bakterien, die durch Eiweißzersetzung beim Menschen mehr oder weniger schwere gastro-enteritische Erscheinungen verursachen.

Nach Moesclin muß man bei der Vergiftung durch Giftpilze verschiedenen Verlaufsformen hinsichtlich Schwere, Art und Dauer des Krankheitsbildes unterscheiden. Es gibt Vergiftungen mit rasch einsetzenden Symptomen (30 Min.—2 Std.) und nur lokale Reizwirkung auf den Magen-Darmkanal. Hierzu gehören die Vergiftungen durch den Riesenrötling (*Entoloma lividum*) und den Getigerten Ritterling (*Tricholoma pardinum*). Die Prognose dieser Intoxikationen ist im allgemeinen gut, nach 2—3 Tagen sind die Erscheinungen abgeklungen.

Zu leichteren Vergiftungsbildern führen auch Giftpilze mit reiner Muscarinwirkung. Diese werden meist bewirkt durch Riesenpilzarten (*Inocybe*-Arten) wegen Verwechslung besonders des Ziegelroten Rißpilzes (*In. Patouillardii Bresedola*) mit dem dünnfleischigen Champignon (*Agaricus sivicola*). Hier stehen Vagusreizsymptome im Vordergrund.

Bei der prognostisch ebenfalls günstigen Vergiftung mit dem Fliegen- oder dem Pantherpilz dominieren Reizerscheinungen des Zentralnervensystems.

Gefährliche Pilzvergiftungen zeichnen sich durch eine Inkubation von 8—24 Stunden aus. Zu den bekanntesten Vertretern dieser Giftpilze gehören der Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*) und die Lorchel. Beide verursachen eine Verfettung der parenchymatösen Organe, speziell der Leber, und können zu einer akuten gelben Leberatrophie führen.

Wir hatten Gelegenheit, einen Fall von Pilzvergiftung zu beobachten, der sich — neben anderen Vergiftungserscheinungen — durch vorübergehendes Auftreten von Vorhofsflattern auszeichnete. Ein 49jähriger Mann hatte verschiedene Pilzarten gesammelt, die er angeblich von seiner Kriegs-

gefangenschaft her gut kannte. Es sollen Reizker, Birkenpilze und Perl-pilze gewesen sein. Gemeinsam mit seiner Frau aß er einen Teller voll der frisch zubereiteten, zunächst in Wasser gekochten, dann gedünstenen Pilze. Beide schliefen anschließend etwa 1 Stunde. Beim Erwachen waren beide schwindlig, schwankten beim Gehen hin und her und fühlten sich nach ihren Aussagen „wie betrunken“. Auf dem Weg zur Klinik hat der Mann einmal erbrochen.

Bei der Kliniksaufnahme, die etwa 3 Stunden nach Einnahme des Pilzgerichtes erfolgte, bot die Ehefrau einen leicht schwankenden Gang und war psychisch verlangsamt. Bei der Untersuchung konnte kein weiterer pathologischer Befund erhoben werden. Der Blutdruck betrug 135/80 mm Hg, der Puls 90/min, regelmäßig gut und gefüllt. Sie konnte nach Magenspülung, Gaben von Magnesiumsulfat und Tierkohle noch am gleichen Tag wieder nach Hause entlassen werden. Beim Ehemann jedoch waren Zeichen einer stärkeren Pilzintoxikation vorhanden. Da er erheblich schwankte, konnte er nur mit Unterstützung gehen. Romberg war positiv, es bestand ein feinschlägiger Tremor der Finger, die Sprache war lallend. Der Patient schwitzte stark und hatte vermehrten Speichelfluß. Die Stimmlage war ausgesprochen euphorisch wie bei einem leichten Alkoholrausch. Sehstörungen waren nicht vorhanden, ebenso fehlte ein Nystagmus. Die Pupillen waren mittelweit und reagierten gut auf Licht und Convergenz.

Außer einer Irregularität des Pulses konnte organisch kein krankhafter Befund erhoben werden; auch das Reflexverhalten war normal. Im Elektrokardiogramm, das etwa 16 Stunden nach dem Pilzgenuss aufgenommen wurde, bestand Vorhoftremor mit einer schnellen Form der absoluten Arrhythmie. Die Frequenz betrug ungefähr 102/min. QRS 0,08 Sekunden, ST<sub>1</sub> und ST<sub>2</sub> wenig über der Null-Linie. T-Zacken positiv. R<sub>1</sub> 0,5 mV, R<sub>2</sub> 1,8 mV, R<sub>3</sub> 1,3 mV. Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>. Kein sicherer Anhalt für Myocard-schädigung.

Laborbefunde: BSG 1/3. Im Blutbild 102 % Hb, Erythrocyten 5,33 Mill Leucocyten 6600. Im Ausstrich 2 % Stabkernige, 59 % Segmentkernige, 1 % Eosinophile, 38 % Lymphocyten. Die Eiweißlabilitätsproben ergaben normale Werte: Frimmer länger als 3 Minuten, Thymol nach 30 Minuten +, nach 24 Stunden minimaler Satz.

Die Vergiftungsscheinungen bildeten sich nach Magenspülung, Gaben von Tierkohle und Magnesiumsulfat innerhalb von 24 Stunden vollständig zurück. Der Patient hatte keine retrograde Amnesie. Der Gang war wieder normal, Romberg negativ. Der Puls war regelmäßig und gut gefüllt, Blutdruck 135/90 mm Hg.

Bei der Kontrolle des Elektrokardiogramms, das insgesamt 40 Stunden nach Einnahme der Pilzmahlzeit geschrieben wurde, zeigte sich ein regelmäßiger Sinusrhythmus. Frequenz 65/min. QT 0,37 Sekunden, relative QT-Dauer 100 %. Vorhoftacken positiv, PQ<sub>2</sub> 0,18 Sekunden. QRS 0,08 Sekunden. ST<sub>1</sub> in der Null-Linie, ST<sub>2</sub> und ST<sub>3</sub> wenig über der Null-

Linie. T-Zacken positiv.  $R_1$  0,7 mV,  $R_2$  1,5 mV,  $R_3$  1,2 mV. Kein Anhalt für Myocardschädigung.

Ambulante Kontrolle 4 Wochen später:

BSG 4/10, Frimmer länger als 3 Minuten, Thymol nach 30 Minuten +, nach 24 Stunden geringer Satz, Takata negativ. Puls regelmäßig, gut gefüllt; subjektiv keine Beschwerden.

Im Elektrokardiogramm bestand ein regelmäßiger Sinusrhythmus. Frequenz 60/min. QT 0,39 Sekunden, relative QT-Dauer 103 %. Vorhofzacken positiv,  $PQ_2$  0,20 Sekunden. QRS 0,08 Sekunden. ST<sub>1</sub>, ST<sub>2</sub> und ST<sub>3</sub> verliefen in der Null-Linie. T-Zacken positiv.  $R_1$  0,5 mV,  $R_2$  1,2 mV,  $R_3$  1,0 mV. Kein Anhalt für Myokardschädigung.

Es handelte sich bei dem Krankheitsbild mit größter Wahrscheinlichkeit um eine Vergiftung mit dem Pantherpilz (*Amanita pantherina*), die in Deutschland — wie Moeschlín berichtet — in letzter Zeit gehäuft durch Verwechslung mit dem Perlspargel (*Amanita rubescens*) und dem Gedrungenen Wulstling (*Amanita spissa*) vorkam. Der Panther- und auch der Fliegenpilz enthalten neben kleinen Mengen Muscarin ein heute noch unbekanntes Alkaloid von atropinähnlicher Wirkung, auf das die eigentlichen Vergiftungserscheinungen zurückzuführen sind. Rock spricht von einem sogenannten „Pantherina-Syndrom“.

Stellt man das bekannte Muscarinsyndrom dem Pantherinasyndrom gegenüber, so findet man bei dem ersten leichte oder ganz fehlende Verdauungsstörungen, Hitzegefühl, Schweißausbrüche, starke Salivation, leichte, aber nicht maximale Pupillenverengerung, vorübergehende Sehstörungen durch Akkomodationskrampf, Bradycardie, in schweren Fällen Kollapserscheinungen und Dyspnoe, Abfall des Blutdrucks und Lungenödem.

Beim Pantherinasyndrom dagegen stehen Reizerscheinungen des Zentralnervensystem im Sinne einer Atropinvergiftung mit starken Erregungszuständen bis zu Tobsuchtsanfällen, Halluzinationen, völlige Verwirrtheit, spontane Muskelzuckungen und weite Pupillen im Vordergrund.

Lendle schildert Vergiftungserscheinungen durch russischen Fliegen-, Perl- oder Pantherpilz bei mehreren Soldaten im Russlandfeldzug. Bei diesen traten 1 Stunde nach dem Essen Schwindel, Taumeln und rauschartige Benommenheit auf.

Nach dem Merkblatt der deutschen Gesellschaft für Pilzkunde (Kallenbach und Welsmann) hat der Pantherpilz durch Verwechslung mit dem Perlspargel in den letzten Jahren viele, zum Teil recht schwere Vergiftungen verursacht.

Puls- oder Elektrokardiogrammveränderungen sind in der uns zugängigen Literatur bei der Vergiftung mit dem Pantherpilz nicht beschrieben worden.

Wohl fand Moeschlín bei mehreren Fällen von Knollenblätterpilzvergiftungen Senkung der ST-Strecken, die er auf eine Hypokaliämie, ausgelöst durch heftige Durchfälle, zurückführt. Bei einem Fall von Lorchel-

vergiftung beschreibt er einen dünnen fadenförmigen Puls mit Aussetzen einzelner Schläge im Sinne einer Wenckebachschen Periodik, konnte diesen Befund im Elektrokardiogramm jedoch nicht bestätigen.

Nach Gutzeit war der Puls bei 2 Fällen von Lorchelvergiftung schwach, frequent und unregelmäßig; ein Elektrokardiogramm wurde hierbei nicht aufgenommen.

In dem von uns beschriebenen Fall können einzelne Symptome sowohl einer Muscarin- als auch einer Atropinwirkung zugeordnet werden. Als Atropinwirkung kann man die Reizerscheinungen des Zentralnervensystems in Form von Schwindel, Benommenheit, Schwanken, Tremor der Hände und lallender Sprache auffassen.

Die Salivation, das starke Schwitzen, die fehlenden Verdauungsstörungen und mit größter Wahrscheinlichkeit auch die Veränderungen des Elektrokardiogramms mit Vorhoftaktern und absoluter Arrhythmie sind auf eine Muscarinwirkung zurückzuführen.

Muscarin ( $C_5H_{15}O_8N$ ) unterscheidet sich nach seiner Elementarzusammensetzung nur durch ein Atom Sauerstoff von Cholin und ist wie dieses wahrscheinlich eine quaternäre Ammoniumbase. Es ist das zuerst entdeckte neuromimetische Gift und bewirkt eine Vagusreizung. Die Muscarin-Vagusreizung zeigt die gleichen Erscheinungen wie die Digitalisvergiftung. Es kommt zur Störung der Reizbildung und Reizleitung. Auf das Stadium der toxischen Pulsverlangsamung folgt das Stadium der Arrhythmie und der Übergang in Tachycardie. Diese entsteht dadurch, daß Muscarin sowohl die in der Norm führenden Sinuszentren erregt, als auch die Bildung automatischer Kontraktionsreize in den untergeordneten Stätten der Reizbildung, in den Vorhöfen, am Atrioventricularknoten und in den Kammern begünstigt. Es kommt durch Erhöhung der Erregung der Reizbildungszentren in den Vorhöfen zur Vorhofstachycardie und zum Vorhoftaktern.

#### Zusammenfassung.

Es wird über einen Fall von Vorhoftaktern nach Pilzvergiftung berichtet.

Dem Krankheitsbild nach dürfte es sich um eine Vergiftung mit dem Pantherpilz (*Amanita pantherina*) gehandelt haben.

Sowohl Atropin- als auch Muscarinwirkungen waren vorhanden.

Auf letztere werden die beschriebenen Puls- und Elektrokardiogrammveränderungen zurückgeführt.

#### Literatur.

- R. Gutzeit: Fühner, Samml. v. Vergiftungsfällen 1, A 53 (1930). — Kallenbach und Welsmann: Merkblatt d. dtsch. Gesellschaft f. Pilzkunde, 5. zit. bei Lendle.
- L. Lendle: Fühner, Samml. v. Vergiftungsfällen 12, A 917 (1942/43).
- H. Meyer und R. Gottilieb: Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage d. Arzneibehandl. Berlin und Wien 1936. — S. Moeschlin: Klinik und Therapie der Vergiftungen, Stuttgart 1952. — M. Rock: Schw. Med. Wschr. 66, 1025 (1956).

Dr. med. Hannelore Keller, Frankfurt/M., 1. Mediz. Univ.-Klinik.

Aus der Städtischen Kinderklinik Braunschweig  
(Leitender Arzt: Dr. med. P. Dannenbaum).

## Eine Vergiftung mit E 605 forte (Bayer) mit tödlichem Ausgang.

Von  
K. WALLNER.

(Eingegangen am 15. April 1953.)

Im Jahre 1950 wurde uns zum erstenmal ein 2 1/2-jähriges Kind mit einer Vergiftung durch E 605 (Folidol) eingeliefert. Das Mädchen hatte nur wenig aus der Originalflasche getrunken und erholte sich schnell wieder unter der Behandlung mit Analeptics.

Ende 1952 wurde uns dann ein zweiter Fall von E 605-Vergiftung eingewiesen. Die Anamnese ergab, daß das 2 Jahre alte Kind 4 Stunden vorher in einem unbewachten Augenblick ungefähr 5 ccm aus einer Originalflasche mit unverdünntem E 605-forte getrunken hatte, die auf einem Tisch im Gewächshaus der väterlichen Gärtnerei stand. Eine Stunde später — beim Mittagessen — war das Kind noch völlig unauffällig und nahm eine große Mahlzeit Steckrüben zu sich. Während des anschließenden Mittagschlafes schrie das Mädchen plötzlich laut und bäumte sich vor Schmerzen — die nicht weiter lokalisiert wurden — auf.

Der aus dem Nachbardorf geholte Hausarzt versuchte eine Magenspülung vorzunehmen, die aber nicht gelang. Nach einer Kampferinjektion wurde das Kind in die Kinderklinik eingewiesen. Hier traf das Mädchen ca. 4 Stunden nach Aufnahme des Pflanzenschutzmittels in moribundem Zustand ein. Die Haut war blau-rot und etwas gedunsen, die Lippen zyanotisch, das Kind bewußtlos. Die Atmung war mühsam und rasselnd und aus Mund und Nase lief eine hellbraune, schleimige Flüssigkeit. Der auskultatorische Befund über der Lunge entsprach dem eines Lungenödems. Die Herztonen waren rein, die Aktion regelmäßig und der Puls langsam und schlecht gefüllt. Bei weichem Abdomen konnten Leber und Milz nicht getastet werden. Die Extremitäten waren schlaff und die Patellar- und Achillessehnenreflexe normal auslösbar. An den Augen fielen die sehr engen und auf Lichteinfall nicht reagierenden Pupillen auf. In der Mundhöhle fand sich kein Anhalt für Verätzungen.

Während der ersten orientierenden Untersuchung wurden 1 ccm Coramin und 1/4 mg Atropin. sulf. subcutan verabfolgt. Da der Zustand sich nicht änderte, schloß sich eine intravenöse Injektion von 1/8 mg Strophanthin und 3 ccm Coramin an. Daraufhin begann das Kind etwas zu krampfen, das Bewußtsein kehrte aber nicht zurück. Es wurde eine Magenspülung begonnen, bei der sich grobe Speisereste entleerten. Wegen Verschlechterung des Zustandes — die Atmung setzte teilweise aus — wurde die Magenspülung abgebrochen. Da das Kind nun auch noch pulslos wurde, erfolgte als letzte Maßnahme eine intracardiale Injektion von 1/4 mg Atro-

pin und 1 ccm Coramin, die ohne Erfolg blieb. Einige Minuten später — 25 Minuten nach der Krankenhausaufnahme — trat der Exitus letalis ein.

Nach telefonischer Rücksprache mit dem leitenden Apotheker und Nahrungsmittel-Chemiker der Städtischen Krankenanstalten Braunschweig wurde ca.  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Eintritt des Todes aus dem Herzen 10 ccm Blut zur chemischen Untersuchung entnommen.

Bei der Sektion wurde das Lungenödem bestätigt. Außerdem fanden sich noch entzündliche Veränderungen am Magen und Duodenum, verbunden mit einer starken Hyperämie der Magen- und Darmgefäße.

Dr. K. Wallner, Städt. Kinderklinik, Braunschweig, Holwedestr. 15.

#### A 1030.

Aus dem gewerbeärztlichen Aufsichtsbezirk Nord-Württembergs  
in Stuttgart.

### Tödliche akute Trichloräthylenvergiftung mit Nachweis des Giftes in der Leiche.

Von  
RUDOLF HOSCHEK.

(Eingegangen am 27. April 1953.)

Nach der mir erreichbaren deutschen und ausländischen Literatur (s. u.) sind bisher 36 Todesfälle durch akute Trichloräthylenvergiftung (im Betriebsjargon „Tri“ genannt) beschrieben worden. Dabei wird aber nur dreimal über den Nachweis des Tri in den Leichenorganen berichtet (9, 8, 1). In einem dieser 3 Fälle hat *Rudin* (9) erst kürzlich auch eine quantitative Bestimmung erwähnt (Pyridinmethode, s. u.). Der Nachweis des Giftes an der Leiche kann aber u. U. von großer forensischer Bedeutung sein, denn die Schuldfrage spielt in der Regel hier die wesentliche Rolle und eine genaue Feststellung der Todesursache erleichtert auch dem Richter die Urteilsfindung. Wenn sich die Diagnose lediglich auf die Kenntnis des Sachverhaltes und auf das Fehlen anderer Todesursachen stützen muß, steht sie auf schwachen Füßen. Der Geruchssinn läßt besonders bei vorgeschrittener Zersetzung der Leiche sehr häufig im Stich. Er ist zudem bei den einzelnen Menschen verschieden gut ausgebildet und subjektiven Einflüssen unterworfen. Die makroskopischen und histologischen Befunde sind nur selten so charakteristisch, daß allein daraus bei akuten Vergiftungen eine sichere Diagnose gestellt werden könnte. Es ist auch für die Rechtsprechung nicht einerlei, ob ein Tri-Todesfall durch die narkotische Wirkung des Tri oder durch ein *Lungenödem* infolge von Phosgenbildung aus dem Tri verursacht wurde. (Hierbei oft eigenes Versehen: Rauchverbot!)

Die chemische Untersuchung von flüchtigen Giften aus Leichenorganen ist jedoch mit einigen Schwierigkeiten behaftet, besonders wenn es sich, wie hier, um kleinere Mengen handelt. Bei längerem Transport ins chemische Institut können besonders im Sommer größere Verluste durch

Verdunstung auftreten, wenn das Versandgefäß nicht absolut dicht ist. Auch soll dieses möglichst voll sein und nur wenig Luft enthalten. Die zum Nachweis von Tri übliche *Beilsteinprobe* ist, wie aus dem weiteren hervorgeht, nicht ausreichend empfindlich. Als Untersuchungsmaterial kommt ausschließlich das Gehirn in Betracht, wo sich das Tri ähnlich wie das Chloroform anreichert und hierbei eine Narkose bewirkt. *Pfreimbter* (8) konnte einmal im Gehirn mit der Beilsteinprobe eine „deutliche Chlorreaktion“ nachweisen.

Die Ausführung der Beilsteinprobe ist im Taschenbuch für Chemiker von *Lax-D'Ans* (4) beschrieben. Sie verlangt zunächst die Destillation des Tri aus dem Gehirn mit Hilfe von Wasserdampf. Anfangs geht nur wenig über, erst wenn das Kondenswasser etwa das Doppelte der Hirnmasse beträgt, ist die Destillation nach *Brüning* (1) als abgeschlossen zu betrachten. In Wasser ist Tri im Verhältnis 1,8:1000 löslich. Besser ist es, das am Boden in kleinsten Tröpfchen abgeschiedene Tri zur Beilsteinprobe zu verwenden, sofern dies technisch möglich ist. Nun wird ein blander Kupferdraht solange über der Flamme ausgeglüht, bis er die bekannte grüne Flammenfärbung nicht mehr zeigt, auch wenn er zwischenzeitlich abgekühlt war. Nun wird er in die zu untersuchende Flüssigkeit getaucht und nochmals geglüht. Das Wiederauftreten der Flammenfärbung ist charakteristisch für gechlorte Kohlenwasserstoffe. Über die Empfindlichkeitsgrenze dieser Probe ist nichts genaus bekannt. Sicher ist aber die Grünfärbung um so kürzer, je geringer die vorhandene Trimenge war. Die Reaktion nach *Vitali* beruht ebenfalls auf dem Prinzip der Flammenfärbung.

*Brüning* (1) erwähnt in seinem Fall neben der positiven Beilsteinprobe einen deutlichen Tri-Geruch des Gehirns, wenn man es einige Zeit in einem verschlossenen Gefäß stehen lässt. Neuerdings wird eine relativ einfache Labormethode zum Nachweis und zur Bestimmung empfohlen, die sehr empfindlich sein soll: *Pyridinmethode* (5). Aber auch diese geht von einem Destillat aus und erfordert daher den Versand des Materials in ein Labor:

Das trihaltige Organ wird der Wasserdampfdestillation unterworfen. Zu 5 ccm des trihaltigen Kondenswassers kommen in ein Reagenzglas 2 ccm farbloses Pyridin und 5 ccm 50%ige Natronlauge. Umschütteln, mit Watte verschließen und 5 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzen. In positiven Fällen entsteht eine Orangefärbung. 26 Gamma (0,5 mg%) sollen noch bestimmbar, 5 Gamme noch deutlich nachweisbar sein. Bestimmung kolorimetrisch durch Vergleich mit Standardkonzentrationen. Diese gehen aus von einer 1%igen Stammlösung von Tri in Alkohol. Ausreichende eigene Erfahrungen mit dieser Methode fehlen, so daß die Spezifität nicht beurteilt werden kann.

Welche Tri-Mengen können wir nun im Gehirn der Leiche überhaupt erwarten? Hierüber liegen neue Untersuchungen von *Paulus* (7) mit der Widmarkschen Probe vor, die sich auch für die Tri-Bestimmung eignet (nicht für den Nachweis!). Danach können schon sehr geringe Mengen von Tri im Gehirn beim Meerschweinchen zum Tode führen (0,5 pro mille). Der Tri-Gehalt nimmt aber bei überlebenden Tieren schon nach kurzem Aufenthalt in frischer Luft sehr rasch ab, z. B. von 0,39 auf 0,01 pro mille innerhalb von 30 Minuten. Daher kann man bei einem tödlichen Unfall, der noch lebend geborgen wurde und dann noch einige Minuten an frischer Luft geatmet hat, bevor der Tod durch Kreislaufschwäche eingetreten ist, ganz erhebliche niedrigere Werte erwarten als bei einem noch in der Tri-Atmosphäre Verstorbenen. Dies ist bei dem weiter unten beschriebenen Todesfall zu berücksichtigen, wo trotzdem der

Nachweis gelungen ist, freilich nicht mit der Beilsteinprobe, welche hier negativ war.

Aus allem ist ersichtlich, daß die *chemische Untersuchung* nicht nur ein gut eingerichtetes Laboratorium verlangt, sondern auch einen Chemiker mit spezieller Erfahrung. Sie kann daher nicht an Ort und Stelle ausgeführt werden, so daß Verluste unvermeidlich sind, was bei den manchmal sehr geringen Mengen ins Gewicht fällt. Es erscheint mir daher berechtigt, über eine außerordentlich einfache, aber bisher auf diesem Gebiet nicht gebräuchliche und offenbar unbekannte Nachweismethode zu berichten, die man ohne chemische Laboreinrichtungen innerhalb von wenigen Minuten noch im Seziersaal ausführen kann. Ein weiterer Vorteil ist die außerordentliche Empfindlichkeit im Vergleich mit dem chemischen Nachweis und die sehr gute Spezifität, die sich bei Abwesenheit von Benzindämpfen ausschließlich auf Halogenkohlenwasserstoffe erstreckt, und schließlich die Einfachheit der Ausführung und der Beurteilung des Ergebnisses, die auch dem Nichtchemiker die sichere Anwendung ermöglicht. Es handelt sich um das *Drägersche Gasspürgerät*<sup>1)</sup>, welches ursprünglich für den Nachweis und die halbquantitative Bestimmung von Kohlenoxyd in der Luft und später mit Hilfe von Spezialröhren auch zum Nachweis von gasförmigen Kampfstoffen und zur Bestimmung der Konzentration von flüchtigen Industriegiften verschiedenster Art ausgebildet wurde. Z. Z. gibt es Röhrchen für *Alkohol* (auch zur Alkoholbestimmung in der Atemluft verwendbar), *Benzol*, Schwefelkohlenstoff, Kohlenoxyd, Blausäure, Quecksilber, Benzin und einige andere hier nicht interessierende Stoffe. Die Methode dürfte daher auch bei akuten Vergiftungen anderer Art zum Nachweis der Gifte in den Leichenorganen (oder bei Lebenden im Blut) erfolgversprechend sein. Das Gerät besteht aus einer Handpumpe, die bei jedem Pumpenhub eine bestimmte Luftmenge durch das aufgesetzte Proberröhrchen durchsaugt, welches mit einer bestimmten Testsubstanz gefüllt ist. Diese verfärbt sich bei Anwesenheit des gesuchten Stoffes. Sobald der vorgeschriebene Verfärbungsgrad erreicht ist, kann man entsprechend der Zahl der Pumpenhübe aus einer mitgelieferten Tabelle direkt die Konzentration des Stoffes in der *Luft* ablesen. Die Genauigkeit der Werte ist für die Zwecke der praktischen Industriehygiene ausreichend. Zum bloßen *Nachweis* kann man — bei Verzicht auf quantitative Werte — auch ohne das Gerät auskommen und die Luft mit einer Wasserstrahlpumpe durch die Röhrchen saugen, sofern eine solche greifbar ist. Der bloße Nachweis wird für die Zwecke des Gerichtsmediziners in vielen Fällen ausreichen. Die Vorteile dieses außerordentlich billigen und zeitsparenden Verfahrens sollen an dem folgenden Fall gezeigt werden.

Der von uns beobachtete Tri-Todesfall ist auch in *unfalltechnischer* Hinsicht nicht ohne Interesse, weil es sich um einen ungewöhnlichen Tatbestand handelt, der für die Verhütung weiterer Fälle dieser Art einige Hinweise gibt. Ähnliche Todesfälle durch Einsteigen in Tri-Gefäße sind bisher nur zweimal beschrieben worden, davon der eine von *Brezina* und der andere von *Hamilton* (beide zit. nach Stüber [10]).

<sup>1)</sup> Hersteller: Drägerwerk, Lübeck.

**Vorgeschichte:** Ein 57jähriger Hilfsarbeiter einer elektrotechnischen Fabrik, von athletisch-pyknischem Konstitutionstyp, der als verlässlicher Mann bekannt war, war erst 3 Tage vor seinem tödlichen Unfall in die Tri-Waschanlage versetzt worden. Diese besteht, wie die Besichtigung ergeben hat, aus einer Wanne von etwa 1 m Höhe, 1,50 m Länge und etwa 80 cm Breite, die den in der Industrie weitverbreiteten Waschanlagen der Firma Wacker nachgebildet ist und formell den Vorschriften der Berufsgenossenschaft entspricht („Tri-Merkblatt“). Diese Wanne wird zu etwa  $\frac{1}{3}$  mit Tri gefüllt. Durch Heizschlangen am Boden des Gefäßes wird das Tri erhitzt, um die Metallteile, die in Körben hineingehängt werden, gründlicher und schneller zu entfetten. Die darüber aufsteigenden Tri-Dämpfe werden durch Kühlenschlangen oberhalb des Flüssigkeitsspiegels kondensiert und etwaige Überreste von Tri-Dämpfen werden durch Slitze unterhalb des oberen Randes der Wanne abgesaugt. Während des Waschprozesses muß der Klappdeckel zumindest beim Einbringen und Herausnehmen des Waschgutes geöffnet werden, meist aber steht er während des Betriebes dauernd offen. Eine zusätzliche Raumbelüftung (ohne Unterdruck!) soll dafür sorgen, daß Metallteile, die noch feucht aus dem Bade genommen werden, den Raum nicht vergiften. Die zulässige, als unschädlich betrachtete Grenzkonzentration von Tri beträgt 200 ppm (= 200 cm Dampf auf 1 m<sup>3</sup> Luft) (Tabellen der Amer. Standard Assoc. 1952). Bei dieser Tätigkeit sind ernstliche Gesundheitsstörungen nicht zu befürchten, wenn vorschriftsmäßig gearbeitet wird. Die dabei beschäftigten Arbeiter sind über die Schutzzvorschriften an Hand des bereits erwähnten Tri-Merkblattes zu belehren. Im vorliegenden Falle ist dies durch den Meister, wenn überhaupt, so offenbar nur in ungenügender Weise geschehen. Ein besonderer technischer Mangel dieser Anlage ist außerdem darin zu erblicken, daß hier — im Gegensatz zu anderen äußerlich ähnlichen Tri-Waschanlagen — der Schmutz, der sich am Boden des Gefäßes ansammelt, nur so entfernt werden kann, daß der Mann nach Leerpumpen der Wanne hineinstiegt und mit Kehrichtschaufel und Besen so viel wie möglich herausholt. Dies geschieht in der Regel am Samstag nachmittags nach Betriebsschluß, wenn die Belegschaft weggegangen ist und nur noch der Meister und einige wenige Leute für Instandsetzungsarbeiten im Hause sind. So geschah es auch am 1. 6. 1952 um 17 Uhr: Der Mann, der dies noch nie gemacht hatte, bekam von seinem Meister eine kurze Anweisung und stieg hinein. Nach der Vorschrift hätte der Meister während des ganzen Vorganges dableiben müssen, um notfalls sofort Hilfe zu leisten. Durch einen unglücklichen Zufall wurde er jedoch dringend zur Pforte abberufen, und als er nach etwa einer Viertelstunde (?) wiederkam, lag der Mann tief bewußtlos in der Wanne auf dem Rücken. Der Klappdeckel war angeblich offen geblieben. Es war sehr schwierig und zeitraubend, den schweren Mann zu bergen. Er gab aber angeblich noch Lebenszeichen von sich. Die sofort eingeleitete künstliche Atmung — durch einen nicht ausgebildeten Helfer — hatte aber keinen Erfolg. Der eigentliche Sanitäter war bereits nach Hause gegangen. Inzwischen wurde ein Arzt gesucht. Erst der vierte wurde zu Hause angetroffen.

(Wochenende) und kam sofort, konnte aber nur noch den bereits eingetretenen Tod feststellen. Spätere Zeugenaussagen von Arbeitskollegen ergaben, daß der Mann, der diese Arbeit noch nicht gewohnt war, schon vom ersten Tage an dauernd über Rauschzustände klagte. Der Mann war als lebensfroh bekannt. Ein Anhalt für Tri-Sucht besteht also nicht. Auch Alkohol, dessen potenzierende Wirkung auf viele Gifte bekannt ist, hat er nur mäßig genossen.

*Obduktion* (Ob.Med.Rat Dr. Scherb und Dr. Schultz-Brauns): Hier wird nur eine kurze Zusammenfassung und gleichzeitige Besprechung der wesentlichen Befunde der Leichenöffnung gegeben:

Die Obduktion wurde Montag vormittags nach einem schwülen Wochenende vorgenommen. Die Autolyse war schon ziemlich weit vorgeschritten. Trotzdem war von Fäulnisercheinungen auffallend wenig zu merken. Die Leiche zeigte einen kräftigen Körperbau und guten Ernährungszustand. Starke Cyanose des Kopfes und insbes. des Gesichts. Enge Pupillen. Schmutzparadentose. An der linken Rückenseite und an der Streckseite des linken Oberarmes findet sich eine ausgedehnte *Blasenbildung*, die noch zu Lebzeiten entstanden ist. Die Blasendecke fehlt und ist nur an den Rändern mehr zu vermuten als zu sehen.

Der erste Eindruck ist der einer Verbrennung durch eine Stichflamme. Dies kann aber nicht zutreffen, denn Tri ist weder explosiv noch brennbar. Auch das Hemd des Toten war unversehrt. Die blasenziehende Wirkung des Tri ist bekannt und wird u. a. auch von Koch (3) und Pfreimber (8) erwähnt. Auch Holstein (2) beschreibt derartige Fälle. Ein solcher Befund setzt flüssiges Tri in der Wanne voraus (nicht bloß Dämpfe) und läßt die gegenteiligen Zeugenaussagen in einem rechte fragwürdigen Licht erscheinen. Bei den ersten Verhören wurde zugegeben, daß bei der Bergung flüssiges Tri in der Wanne war, später aber wurde behauptet, dieses sei erst nachträglich aus der Pumpenanlage zurückgeflossen.

An den inneren Organen fand sich kein wesentlicher krankhafter Befund und somit kein Anhalt für eine natürliche Todesursache. Die Schlagadern, insbesondere die Aorta, zeigten keine Spur einer Verkalkung. Die Lichtung der Kranzgefäße des Herzens war weit und frei durchgängig, der Herzmuskel kräftig, das Blut in den Herzhöhlen und in den Gefäßen war dunkelrot und flüssig (ohne Gerinnsel) als Zeichen eines raschen Todes. Die Lungen zeigten ein mäßiges Ödem.

*Lungenödem* wird fast von allen Autoren erwähnt. Dieses kann auf Phosgenwirkung beruhen und für sich allein zum Tode führen. Dann handelt es sich aber um eine Schädigung durch Phosgen und streng genommen nicht um eine Tri-Vergiftung Phosgen entsteht, wenn Tri mit offenen Flammen oder glühenden Gegenständen in Berührung kommt, also auch beim Rauchen. Zwar hatte auch unser Mann eine Pfeife in der Tasche und hat vielleicht auch im Raume geraucht, aber hier war das mäßige Lungenödem zweifellos nicht die Todesursache, sondern ist erst sekundär durch Versagen des Herzens in der Agonie aufgetreten.

Trotz des Fehlens von Blutgerinseln waren Blutungen unter den serösen Häuten (als Zeichen einer Erstickung) nicht zu sehen. Das Gehirn zeigte ebenso wie die übrigen inneren Organe makroskopisch keine Veränderungen. Der Geruch war für Tri nicht charakteristisch und offenbar durch den Organgeruch überlagert.

Die *histologische* Untersuchung ergab: *Gebirn*: Gewebe überall gut erhalten und gut färbar. In den Räumen in der Umgebung der Blutgefäße

(Virchow-Robinsche Räume) vielfach frische Blutungen ohne auch nur beginnende Verfettung des angrenzenden Gehirngewebes. Diese Blutungen finden sich besonders im *Gehirnstamm*. Die Wände der Blutgefäße zeigen keine Veränderungen. *Herz*: Muskelzellen gut erhalten. Zwischengewebe in der rechten Kammerwand von zahlreichen Fettzellenhaufen durchsetzt. *Niere*: Harnknäuel und Harnkanälchen gut erhalten, in den letzteren vereinzelt feinste Fettröpfchen. *Lunge*: Bläschen vielfach stark erweitert und mit eiweißärmer zellfreier Flüssigkeit vielfach ausgefüllt. *Leber*: Zellbalken teilweise leicht verschmälert, feinste Blutgefäße vielfach etwas stärker mit Blut gefüllt. In den Leberzellen vereinzelte und meist kleine Fettröpfchen. *Rückenhaut*: Deckzellenschicht fehlend, freiliegende Bindegewebeschicht in der oberflächlichen Schicht nur schattenhaft färbar. Die Zellen der Haarschäfte sind vielfach stark verquollen.

Die Befunde zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit dem von Koch (3) seinerzeit erhobenen Befund.

Zur chemischen Untersuchung auf Tri-Gehalt wurden außerdem größere der Leber, der Lunge und des Gehirns in luftdicht schließenden Versandgefäß an die Chemische Landesanstalt eingesandt. Die Untersuchung mit der Beilsteinprobe (s. o.) ergab jedoch im Destillat aller Organe einschließlich des Gehirns einen negativen Befund. An der sachgemäßen Ausführung der Beilsteinprobe kann kein Zweifel bestehen. Das Ergebnis wurde erst viel später bekannt.

*Nachweis mit dem Drägerspürgerät*: Noch während der Obduktion wurde ein Stück Hirn in einem verschlossenen Glasgefäß einige Minuten stehen gelassen, damit sich die darin befindliche Luft mit dem aus dem Gehirn abdunstenden Tri anreichern konnte. Dann wurde der Deckel angehoben, das Drägerröhrchen hineingehalten und die Luft abgepumpt. Obwohl die Vermischung mit viel größeren Mengen nachströmender Außenluft nicht zu vermeiden war, gelang der Nachweis des Halogenkohlenwasserstoffes bereits nach 3 Pumpenhüben beim Gehirn, blieb aber bei Leber und Lunge negativ. Letzteres ist leicht erklärllich, weil der Mann noch lebend aus dem Behälter geborgen und künstlich beatmet wurde. Zum Nachweis wurden die Halogenkohlenwasserstoff-Röhrchen (von der Firma nicht ganz zutreffend „Methylbromidröhrchen“ genannt) verwendet. Diese Röhrchen sind, wie bereits erwähnt, spezifisch für den Nachweis von Halogenkohlenwasserstoffen (bei Abwesenheit von Benzindämpfen!) und gestatten auch die quantitative Bestimmung. Benzindämpfe wurden jedoch hier durch einen Leerversuch vorher ausgeschlossen.

Der auf den ersten Blick bestehende *Widerspruch* zwischen dem negativen Ergebnis der chemischen Untersuchung und der positiven Anzeige des Drägergerätes ließ zunächst an der Richtigkeit des letzteren Ergebnisses zweifeln. Er lässt sich aber ohne weiteres durch die verschiedene Empfindlichkeit der beiden Methoden erklären. Ein technischer Fehler ist auf Grund der bisherigen Erfahrungen mit dem Drägergerät nicht denkbar. Im übrigen kann man auch bei Patienten während einer normalen *Chloräthylnarkose* im Blut ein deutliches wenn auch nur schwach positives

Ergebnis bekommen, während Marx u. Langecker (6) sogar bei einem *Todesfall* durch Tri im eingesandten Blut chemisch nichts nachweisen konnten. Dies beweist die außerordentliche Empfindlichkeit der Prüfröhrchen. Auf Grund vergleichender Messungen kann angenommen werden, daß bei unserem Fall höchstens etwa 0,07 mg Tri, wahrscheinlich aber noch weniger, im Röhrchen zur Reaktion gekommen sind.

Eine halbquantitative Bestimmung auch kleinsten Mengen in Organen ist bei geeigneter Versuchsanordnung ohne weiteres möglich. Hierbei ist davon auszugehen, daß das Röhrchen etwa 0,3 mg Tri dann aufgenommen hat, wenn es eine 2 cm breite grüne Verfärbung zeigt. In den Luftstrom, der durch das Röhrchen gezogen wird, läßt man eine abgewogene Menge des trihaltigen Organs (unter Erhitzen) abdunsten. Die Luft wird vorher durch ein anderes (gebrauchtes) Prüfröhrchen gefiltert. Bei negativem Befund wird der Versuch mit der 5- bzw. 25fachen Menge wiederholt, bei zu starker Reaktion mit  $\frac{1}{5}$  derselben. Zwischenwerte werden interpoliert<sup>1</sup>.

Es ist anzunehmen, daß auch bei Vergiftungen durch einige andere Lösungsmittel der Nachweis und die Bestimmung des Giftes mit dem Drägerspürgerät in Leichenorganen (oder beim Lebenden im Blut) in gleicher Weise möglich sein wird. Entsprechende Versuche mit anderen Gewerbegiften sind bei uns bereits im Gange.

#### Zusammenfassung.

Aus diesem Unfall ergeben sich einige *Beobachtungen* und *Schlußfolgerungen*:

1. Für die *Diagnosestellung*: Bei akuten Vergiftungen durch Halogenkohlenwasserstoffe kann das Gift noch während der Obduktion mit dem Spürgerät auf einfache Weise und verlässlich nachgewiesen werden. Die Empfindlichkeit des Nachweises ist erheblich größer als bei den üblichen chemischen Methoden. Verluste beim Transport werden vermieden. Auch bei tödlichen akuten Vergiftungen durch andere Lösungsmittel (Benzol, Toluol, Schwefelkohlenstoff) oder Gase (Kohlenoxyd, Blausäure) kann ein analoger Versuch mit den entsprechenden Spezialröhrchen gemacht werden. Bei der Chloräthylnarkose ist der Nachweis im Blut (10 ccm) möglich.

2. Für die *Unfallverhütung*: Das Tri-Merkblatt der Berufsgenossenschaft muß genauestens befolgt werden. Die Belehrung von Neulingen muß ausreichend sein. Kontrolle durch den Unfallvertrauensmann des Betriebes. Ein bloßer Hinweis auf das Tri-Merkblatt genügt nicht. Klagen über Rauschzustände, die schon bei normaler Tri-Arbeit auftreten, sollten stets zu einer Überprüfung des Arbeitsplatzes oder (bei Verdacht auf Tri-Sucht) zu sofortiger Versetzung Anlaß geben. Das Besteigen von Tri-Waschanlagen zwecks Reinigung derselben sollte eigentlich nicht notwendig sein. Dies zu vermeiden ist Sache des Konstrukteurs. Bei unvermeidlicher Not-

<sup>1</sup> Die vor kurzem herausgebrachten verbesserten Tri-Röhrchen zeigen eine noch größere Empfindlichkeit und bessere Spezifität.

wendigkeit ist der Mann so zu beaufsichtigen, daß er ohne Zeitverlust sofort herausgezogen werden kann. Als Sanitäter ist stets auch eine Person auszubilden, die immer (auch nach Betriebsschluß) im Hause ist (z. B. Pförtner, soweit dieser körperlich dazu in der Lage ist). Insbesondere sollten möglichst viele Betriebsangehörige die Durchführung von Wiederbelebungsmaßnahmen beherrschen.

#### Literatur.

- 1) Brüning: Slg. Verg.Fälle A 178, 219 (1931). — 2) Holstein: Zbl. Gew.Hyg. 1937, 49. — 3) Koch: Veröff. a. d. Gewerbe- u. Konstit. Path. 1931, H. 32. — 4) Lax-D'Ans: Taschenbuch für Physiker u. Chemiker. — 5) Lyne u. McLachland: Analyst (London) 74, 513 (1949). — 6) Marx u. Langeecker: Slg. Vergift.Fälle, B 88, (1938). — 7) Paulus: Dtsch. Zschr. f. gerichtl. Med. 1951, 593. — 8) Pfreimberger: Slg. Verg.Fälle, A 299 (1933). — 9) Rudin: Schweiz. Med. Wschr. 1951, 1118. — 10) Stüber: Arch. Gew. Path. 2, H 3, 398 (1931).

Staatl. Gewerbeärzt Dr. med. Rudolf Hoschek, Stuttgart, Reinsburgstraße 107.

#### A. 1031.

Aus der Medizinischen und Neurologischen Klinik der Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten „Bergmannsheil Buer“ in Gelsenkirchen-Buer  
(Leitender Arzt: Dr. W. Silberkuhl).

### Trichloräthylenvergiftungen im Bergbau bei Anwendung eines Reinigungsmittels „Urania 2“.

Von

HERBERT TRAUTMANN.

(Eingegangen am 29. Juni 1953.)

Im Verlaufe der letzten Jahre waren bei den Arbeitern mehrerer Betriebe des Ruhrgebietes Vergiftungsscheinungen beobachtet worden, die auf die Verwendung eines neuen Reinigungsmittels namens „Urania 2“ zurückgeführt werden mußten. Die Ursache der Erkrankungen war zunächst nicht gleich erkennbar, weil die Handelsware unter dem Decknamen „Urania“ lief und keinerlei Deklaration enthielt, aus der die Zusammensetzung des Mittels bzw. der Gehalt eines Giftstoffes ersehen werden konnte. Die Folge davon war, daß uns der größte Teil der erkrankten Bergarbeiter von der Zeche unter dem Verdacht einer „CO-Gasvergiftung“ eingewiesen wurde. Auch irgendwelche Schutzmaßnahmen waren bis dahin kaum beachtet worden, da sich die Verbraucher über die Gefährlichkeit des Mittels überhaupt nicht im klaren waren. Erst bei einer genauen chemischen Untersuchung, die Herr Dr. med. Dipl.-Chem. Portheine im „Hygiene-Institut des Ruhrgebietes“ Gelsenkirchen ausführte, bestätigte sich unsere Vermutung, daß das Mittel lediglich aus Trichloräthylen besteht und der Name „Urania 2“ nur als Tarnbezeichnung gilt.

Die bei der Reinigung mit „Urania“ aufgetretenen Vergiftungen kamen auch hier ausschließlich durch Inhalation von Dämpfen zustande. Bei allen Männern, die bei uns zur Vorstellung kamen, trat vor allem die leicht narkotische Wirkung des Trichloräthylen in Erscheinung. Dazu waren die in den einzelnen Fällen beobachteten dyseptischen und vaso-motorischen Störungen (Erbrechen, Pulsbeschleunigung, Blutdrucksenkung u. a.) wahrscheinlich die Folge von neuro-vegetativen bzw. zentralbedingten Regulationsstörungen, wie sie im sogenannten Pränarkose-Kater-Stadium häufig angetroffen werden. Eine Reizwirkung auf die Schleimhäute trat nur vereinzelt auf und ging über Konjunktivitiserscheinungen nicht hinaus.

Die folgenden drei Fälle mögen als Beispiele für die erfolgte Trichloräthylenaufnahme dienen:

*Fall 1:* H. N., 17 Jahre alt, hatte am 8. 2. 1950 beim Reinigen von Maschinen auf der Zeche Dämpfe eingeatmet. Es traten anschließend Benommenheit, Ohnmachtsneigung und mehrmaliges Erbrechen auf. Nach etwa 2 Stunden ließen die Beschwerden wieder nach, jedoch wurde bei der durchgangsärztlichen Untersuchung noch über heftige Kopfschmerzen geklagt.

Der Blutdruck betrug bei dieser Untersuchung RR. 105/60 mm Hg. Der Puls war klein und weich, er machte 92 Schläge in der Minute. Die Herzstromkurve zeigte keine krankhaften Veränderungen. — Am nächsten Tage waren die krankmachenden Erscheinungen wieder abgeklungen; Blutdruck und Puls zeigten wieder normale Eigenschaften.

*Fall 2:* A. F., 63 Jahre alt, hatte am 12. 6. 1950 beim Reparieren und Reinigen von Ventilatoren Dämpfe eingeatmet. Seitdem klagte er über Übelkeit, Brechreiz, Herzklopfen und Schwindelanfälle, die bis zum 14. 6. 1950 andauerten. Als F. 4 Stunden nach der Giftaufnahme zu uns kam, zeigte er noch deutliche Reizwirkungen an den Augenbindehäuten.

Die Pulsfrequenz betrug 116 Schläge in der Minute. Nach 2 Tagen war die Pulszahl wieder normal; auch waren die spezifischen und unspezifischen Wirkungen im wesentlichen abgeklungen. Das Nervensystem behielt keine Dauerschäden zurück.

Im nächsten *Fall 3* gingen die pränarkotischen Stadien schnell in den Zustand der Bewußtlosigkeit über. Allerdings hielt die Bewußtlosigkeit nur einige Minuten an, da der Verletzte sofort in Frischluft gebracht werden konnte.

*Fall 3:* H. B., 20 Jahre alt, verspürte am 9. 9. 1950 gegen 9 Uhr beim Reinigen von Überhältern anhaltende Übelkeit. Als er seine Arbeit an der Dampfturbine weiter forsetzte, verlor er ziemlich plötzlich das Bewußtsein.

Während der Untersuchung im „Bergmannsheil Buer“ klagte B. noch über Müdigkeit und Kopfschmerzen. Der Puls war ausreichend gefüllt und gespannt, er schlug über 96 mal in der Minute. (Blutdruck RR. 145/80 mm Hg.) Sonstige Abweichungen lagen an den inneren Organen nicht vor. Bleibende neuro-toxische Schädigungen folgten nicht. — 2 Tage nach der Vergiftung hatte der Verletzte seine Arbeit wieder aufgenommen.

Inzwischen hat das Oberbergamt in Dortmund den Deklarationszwang für „Urania“ eingeführt und die Kontrolle der notwendigen technischen Verhütungsmaßnahmen übernommen. Vergiftungen dieser Art wären aber sicher nicht so häufig vorgekommen, wenn man die Zusammensetzung des Mittels rechtzeitig bekanntgegeben und die bestehenden Vorschriften nicht mißachtet hätte.

Dr. Trautmann, Gelsenkirchen-Buer, Krankenanstalt „Bergmannsheil“.

Aus der Kinderklinik der Stadt Stuttgart (Direktor: Professor Dr. Windorfer) und der Chemischen Landesuntersuchungsanstalt (Direktor: Professor Dr. Bergner).

**Orthotrikresylphosphatvergiftung.  
(Ungewöhnliches Zustandekommen  
einer Lebensmittelvergiftung bei Mutter und Kind.)**

Von

W. HETTLER und K. G. BERGNER.

(Eingegangen am 20. Mai 1953.)

Im Mai 1952 kamen zwei Patienten — Mutter 32 Jahre alt und Tochter 8 Jahre alt — wegen *Poliomyelitisverdacht* in die Klinik. Bei beiden waren Lähmungen beider Unterschenkel aufgetreten. Die Mutter war zuerst erkrankt mit Schmerzen in den Waden; auf antirheumatische Behandlung trat keine Besserung ein. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Schwäche in den Beinen. Als nach wenigen Tagen bei dem Töchterchen dieselben Erscheinungen auftraten, wurden die Patienten einer Poli-Klinik überwiesen. Dort wurde eine Poliomyelitis diagnostiziert und die Patienten wurden zu uns zur Isolierung und Behandlung eingewiesen.

Bei Erhebung der *Anamnese* gab Frau P. unter anderem an, daß sie etwa 3 Wochen vor Auftreten des Schwächezustandes in den Beinen für sich und das Kind wahrscheinlich verdorbenes Palminfett zum Kochen verwendet habe, denn am Tage nach Genuß des mit Palmin hergestellten Bratkartoffels sei bei beiden *Übelkeit* aufgetreten; sie selbst habe *erbrochen* und sei kollabiert. In den folgenden 3 Wochen habe sie sich wieder wohl gefühlt und sei wie sonst als Journalistin ihrer Tätigkeit nachgegangen; das Kind ging zur Schule. Nach einem dreiwöchigen freien Intervall trat aber *Schwächegefühl in den Beinen* und *Schmerzen in den Waden* auf. Der Zustand wurde erstmalig beim Treppensteigen bemerkt; Frau P. hatte plötzlich *keinen Halt mehr* und verlor die Schuhe. Kurze Zeit danach konnte sie sich bei einem Presseempfang plötzlich nicht mehr ohne Stütze auf den Beinen halten und konnte nicht sicher frei stehen und gehen. Eine Woche später kam es zu denselben Erscheinungen bei dem Kind.

Der *Befund*, den wir erhoben, war bei beiden Patienten sehr ähnlich; bei der Mutter jedoch deutlich ausgeprägter als bei der Tochter. *Motorik*: Gang war unsicher, unbeholfen und kraftlos, Steppergang mit Herabhängen der Fußspitzen, so daß die Unterschenkel besonders stark angehoben werden mußten. Ruhiges, freies Stehen war nicht möglich, vielmehr trat die Patientin immer von einem Bein auf das andere oder mußte Halt haben. Stehen auf den Zehenspitzen war nicht möglich. Die Plantar- und Dorsalflexion beider Füße konnte nicht ausgeführt werden. Die Zehen konnten weder aktiv gebeugt noch gestreckt werden, die Füße nahmen Spitzfußstellung ein. Es bestand somit eine *beidseitige, völlige schlaffe Lähmung der Unterschenkel und Füße*. Tonus der Unterschenkelmuskulatur vollkommen schlaff. Glutaeus, Ileo-Psoas, Abduktoren, Quadriceps, Semimuskeln, Innen- und Außenrotatoren waren ohne krankhaften Befund. Die Hüft- und Kniegelenke konnten mit normaler Kraft gebeugt und gestreckt werden. Gelenkdeformitäten waren nicht vorhanden. Oberarmmuskulatur o. B. Unterarme: Pronation und Supination bds. kräftig. Beugung und Streckung im Handgelenk bds. nicht eingeschränkt. Faustschluß bds. möglich, grobe Kraft nicht wesentlich eingeschränkt. Rumpfmuskulatur o. B.

**Neurologischer Befund:** Es bestanden keine bulbären Symptome, meningitische Zeichen waren nicht vorhanden. Die *Reflexe* an den oberen Extremitäten waren normal, die Bauchdeckenreflexe seitengleich auslösbar, *PSR* beiderseits war bei beiden Patienten sehr lebhaft, *ASR* bei der Mutter nicht auslösbar, bei der Tochter nur sehr schwer auszulösen. Bei beiden Patienten bestand keine Pyramidenbahnenstörung, Babinski war negativ. Die *Sensibilität* war bei beiden Patienten nicht gestört; es bestand keine Muskel- oder Nervenstammdruckempfindlichkeit, keine Störung der Tiefensensibilität. Die Extremitäten fühlten sich kalt an; Unterschenkel und Füße zeigten eine *Cutis marmorata*, Kältegefühl.

**Innere Organe** waren o. B. *Intelligenz:* Die Mutter ist geistig sehr rege und aufgeschlossen, das Kind macht einen aufgeweckten Eindruck.

Die *Lumbalpunktion* ergab bei beiden Patienten keine Zellvermehrung im Liquor, der Liquordruck war nicht gesteigert, die Liquorzuckerwerte betragen 54 und 60 mg%. Die *Blutbilder* waren ohne Besonderheiten, Senkung n. W. normal. Der Augenhintergrundbefund war normal.

Der allmähliche Krankheitsbeginn ohne Fieber und Meningismus, sowie die Befunde mit normalem Liquor, symmetrischen Lähmungen und Befallensein nur der peripheren Abschnitte ließen eine *Poliomyelitis mit Sicherheit ausschließen*. Dagegen ergab die genau erhobene Anamnese interessante Anhaltspunkte für eine andere Diagnose. Als *differential-diagnostische Möglichkeiten* bestanden eine Polyneuritis und Polyradiculoneuritis (Guillain-Barré) und eine toxische Nervenschädigung. Für die Möglichkeit einer Vergiftung sprachen die gastrointestinalen Symptome, die nach Genuss der Bratkartoffeln auftraten. Weitere *anamnestische Nachforschungen brachten uns dann die Lösung*. Das Palminfett konnte die Ursache nicht sein, denn es war normales handelsübliches Fett, das die Patientin sonst auch verwendet hatte. Das Fett wurde im Küchenschrank aufbewahrt; die Schublade war mit einer *wachstuchähnlichen Platte* ausgelegt. Das Palmin war nun teilweise auf diese Unterlage ausgelaufen; es wurde davon mit dem Messer abgeschabt und zum Kochen von Bratkartoffeln verwendet. So bestand die Möglichkeit, daß Stoffe der Unterlage in das Palmin übergegangen waren, wobei unser Verdacht auf Igelit fiel, das mit o-kresolhaltigem Trikresylphosphat hergestellt sein könnte. Die Kunststoffplatte stammte auch aus der Zeit vor 1948, jedoch wußte die Patientin nicht mehr genau, wann und wo sie gekauft worden war. Wir sandten nun die Kunstplatte und noch vorhandene Fettreste zur chemischen Analyse an die Chemische Landesuntersuchungsanstalt ein; hier wurde eine genaue Analyse durchgeführt. *Es handelte sich in der Tat um eine Platte aus Polyvinylchlorid (Igelit), in dessen Weichmacher Orthotrikresylphosphat enthalten war. Dieses Orthotrikresylphosphat wurde aus der Platte durch das Palminfett herausgelöst und beim Genuss der Bratkartoffeln aufgenommen.*

Die chemische Untersuchung (durchgeführt von Dr. Sperlich) ergab im einzelnen:

1. *Kunststoffdecke:* Dunkelgraue, geschmeidige Folie von rd. 0,82 mm Dicke mit eingelegtem Gewebe. Nach dem Aufschluß einer Probe mit Soda-Salpeter konnte in der Schmelze reichlich Chlorid nachgewiesen werden. Der Atherextrakt einer Durchschnittsprobe betrug 25,4 %. Aus dem Gehalt an Phosphat im Atherextrakt errechnete sich ein Gehalt an Trikresylphosphat von 9,84 % in der Decke. Der Nachweis von o-Kresol nach Wurzschnitt war stark positiv. In einem anderen Teil des Atherextrakts konnte nach dem Verseifen papierchromatographisch Glyzerin nachgewiesen werden. Demnach bestand die Decke aus einem Polyvinyl-

chlorid-Kunststoff, der noch immer rd. 10% o-kresolhaltiges Trikresylphosphat enthielt; daneben hatte er noch reichliche Mengen Fett aufgenommen.

2. *Palminfettrest:* In dem im Leuchterfuß aufgefundenen Palminrest (0,29 g) ließen sich nach dem Verseifen Kresole und Phosphorsäure deutlich nachweisen. Die Prüfung auf o-Kresol verlief wegen der geringen Substanzmenge nicht ganz eindeutig. Unter Berücksichtigung der näheren Umstände war damit der Nachweis einer Vergiftung durch o-Kresol-haltiges Trikresylphosphat, das das Fett aus der Kunststoffdecke herausgelöst hatte, auch chemisch gesichert. Es schien jedoch darüber hinaus noch interessant, festzustellen, mit welcher Geschwindigkeit der Weichmacher in das Fett diffundieren kann, wobei allerdings einschränkend zu berücksichtigen ist, daß sicher schon ein Teil des Trikresylphosphats in das zum Braten verwendete Fett übergegangen war, andererseits aber der Kunststoff reichlich Fett aufgenommen hatte, was die Diffusion beschleunigen durfte. Auf ein 13×19 cm großes Stück der Kunststoffdecke, die äußerlich keinerlei Fettreste mehr aufwies, wurde reines, insbesondere praktisch phosphorfreies Palmin, das auf dem Wasserbad geschmolzen war, in etwa 1 mm starker Schicht aufgegossen und bei Zimmertemperatur erstarrten gelassen. In Abständen wurden Teile der Schicht abgenommen und darin der Phosphorgehalt ermittelt. Zu diesem Zweck wurde das Fett mit Salpetersäure-Schwefelsäure zerstört und die Phosphorsäure im lichtelektrischen Kolorimeter nach der Molybdänblaumethode ermittelt. Der Phosphatgehalt wurde als Trikresylphosphat berechnet. Das Ergebnis war.

| Zeit       | Trikresylphosphatgehalt |
|------------|-------------------------|
| 1 Stunde   | 0,88 %                  |
| 6 Stunden  | 1,34 %                  |
| 24 Stunden | 1,35 %                  |
| 8 Tage     | 2,54 %                  |
| 11 Tage    | 2,71 %                  |
| 14 Tage    | 2,89 %                  |

Die Diffusion des Weichmachers in das Fett erfolgte also zunächst sehr rasch, um dann immer langsamer gegen einen Grenzwert anzusteigen, entsprechend dem allgemeinen Gesetz der Diffusionsgeschwindigkeit. Bemerkenswert ist aber vor allem, daß schon nach einer Stunde so merkliche Mengen Trikresylphosphat in das Fett übergehen können, daß sie durchaus in der Lage sind, Vergiftungen hervorzurufen, werden doch als akut-toxische Dosis 0,15 bis 0,3 g Trikresylphosphat geschätzt (meist ohne Differenzierung nach einem eventuell unterschiedlichen Gehalt an O-Kresyl-Phosphat). Für die chronische Intoxikation wird unter Berücksichtigung der Kumulationsmöglichkeit eine wesentlich niedrigere Menge anzusetzen sein.

Der geschilderte Fall zeigt erneut, daß Kunststoffe, die mit o-kresolhaltigem Trikresylphosphat als Weichmacher hergestellt sind, im Haushalt recht gefährlich werden können. Es darf jedoch darauf hingewiesen werden, daß schon seit einigen Jahren von der deutschen Industrie für Kunststoffe, die in den Sektor der Bedarfsgegenstände gehen, kein Trikresylphosphat mehr als Weichmacher verwendet wird, das mehr als höchstens 0,5 % der o-Verbindung enthält. Diese Höchstrate dürfte selbst bei einem maximalen Gehalt der fertigen Erzeugnisse an Weichmacher von 50 % nicht mehr bedenklich sein. Außerdem wurden inzwischen ganz neue Weichmacher entwickelt, durch die sich jede Trikresylphosphat-Verwendung für diese Zwecke vermeiden läßt.

Es war damit die *klinische Diagnose* einer Orthotrikresylphosphatvergiftung gesichert. Besonderes Interesse verdient klinisch der Vorgang, daß die Vergiftung nicht direkt, sondern indirekt über das normale Speisefett durch die Kunststoffplatte zustande gekommen war.

*Weiterer Verlauf:* Wenige Tage nach der Klinikaufnahme kam es bei der Mutter zu einer zunehmenden *Parese der Hände*. Am meisten war beidseits der *Opponens pollicis und dig. V*, die *Interossei* und *Lumbricales*, ferner der *Extensor digitorum* betroffen. Es kam zu starker *Schweißbildung* der Handflächen und Unterschenkel. Der neurologische Befund an den Unterschenkeln blieb bei beiden Patienten in der Folgezeit unverändert. Im weiteren Verlauf kam es zu einer erheblichen *Atrophie der Unterschenkelmuskulatur* (Umfang 30 cm bds.), später auch in geringerem Grade der Oberschenkelmuskeln. Bei der Mutter trat weiter eine *Atrophie der kleinen Handmuskeln* (Kleinfinger- und Daumenballen, die Spatien der Mittelhand traten am Handrücken und in der Vola deutlich in Erscheinung) auf; Sensibilitätsstörungen wurden nie beobachtet. Die Mutter gab sehr oft ein Kältegefühl in den Händen und Füßen an. In der 5. Klinikwoche wurde bei Frau P. ein leichter *Subikterus* beobachtet, das Serumbilirubin war mit 1,4 mg% (Normalwert 1,2 nach Heilmeyer) leicht erhöht. Die Methylenblauprobe wurde bei Mutter und Kind positiv. Es war demnach zu einer *leichten Leberschädigung* gekommen. Die Behandlung erfolgte mit Methionin. Nach etwa 7 Wochen hatte sich bei dem Kind die Wadenmuskulatur wieder gekräftigt, kurzes Stehen auf den Zehen wurde wieder möglich. Die Achillessehnenreflexe waren jetzt beidseits normal auslösbar, die Gangart verbesserte sich, der Steppengang war nicht mehr so typisch, die Füße konnten in geringe Dorsalflexion gebracht werden. Ein Heben des äußeren Fußrandes war aber auch weiterhin unmöglich. Die Funktion im Tibialis anterior, Peroneus longus et brevis und den Extensoren der Zehen blieb schwach, die Flexoren der Zehen, der Gastrocnemius, Solius und Tibialis posterior wurden stärker. Patellarsehnenreflexe bds. noch sehr lebhaft, Achillessehnenreflexe normal, Gordon und Opponenz angedeutet positiv, keine Sensibilitätsstörung. Mit diesem Befund wurde das Kind nach 10wöchiger Behandlung in hausärztliche Überwachung entlassen.

Bei der Mutter besserten sich die Paresen an den Händen nach etwa 2 Monaten allmählich langsam fortschreitend. Der Händedruck wurde kräftiger, das Schreiben auf der Maschine wurde wieder möglich. Die Atrophie der kleinen Handmuskeln, des Daumen- und Kleinfingerballens wurde geringer. Der Befund nach 9 Monaten war folgender: Oberarmmuskulatur o. B. Unterarme: Pronation und Supination bds. kräftig. Beugung und Streckung im Handgelenk bds. nicht wesentlich eingeschränkt. Faustschluß bds. möglich, grobe Kraft nicht wesentlich eingeschränkt. Beugung in den Grundphalangen bds. schwach. Streckung der Mittel- und Endphalangen schwach. Spreizen der Finger sehr schwach. Adduktion der Finger schwach. Opposition des Daumens und Kleinfingers bds. sehr schwach. Abduktion des Kleinfingers links schwach, rechts unmöglich. Schweißneigung. Der Kleinfinger- und Daumenballen bds. sind stark atrophiert. Die Spatien der Mittelhand treten am Handrücken und in der Vola deutlich in Erscheinung (Atrophie). Keine Störung der Oberflächen- und Tiefensensibilität. Oberschenkel bds. o. B. Der Tonus der Muskulatur der Unterschenkel ist vollkommen schlaff. Wadenumfang bds. 30 cm. Bei längerem Herunterhängen der Beine rötlich-blau Verfärbung. Schweißneigung. Außer einer geringgradigen Plantarflexion und Supination des re. Fußes nach vorheriger passiver Dorsalflexion ist keinerlei Bewegung in den Fuß- und Zehengelenken möglich. Links ist unter denselben Umständen nur geringgradige Plantarflexion möglich. Das Stehen auf einer Stelle ist ohne Halt ausgeschlossen. Die Spannkraft der Unterschenkel- und Fußmuskeln fällt aus, die Fußflächen entfallen somit zur standhaltenden Unterstützung. Die Patientin hat praktisch als Standfläche nur die Fersen. Man kann dieses Halt suchen im Stehen bei ihr mit einem Kind vergleichen, das auf Stelzen steht. Oberflächen- und Tiefensensibilität nicht gestört. Patellarsehnenreflexe rechts und links sehr lebhaft. Verbreiterte reflexogene Zone. Achillessehnenreflexe beiderseits nicht auslösbar. Babinski, Oppenheim usw. nicht zu prüfen, da vollkommen schlaffe Lähmung. Die Mutter lag 9 Monate in unserer stationären Behandlung.

Die *Therapie* wurde mit physikalischen Mitteln durchgeführt: Wechselbäder, Unterwassermassage und Streichmassage. Ferner wurden die befallenen Muskelgruppen mit dem faradischen Strom gereizt. Als Medikamente wurden Polybion, Vitamin-B-Komplex und Betaxin verabreicht.

Bei der *Klinik* der Orthotrikresylphosphat-Vergiftung sind die *Früh- und Spätschäden* zu unterscheiden. Die Erkrankung wird häufig durch Kopfschmerzen, Schwindel und gastrointestinale Erscheinungen eingeleitet; nach einem freien Intervall von 2–3 Wochen treten dann schlaffe Lähmungen, vorwiegend der unteren Extremitäten auf, mit nachfolgender Atrophie. Charakteristisch sind gesteigerte Patellarsehnenreflexe und abgeschwächte bis fehlende Achillessehnenreflexe. Zu Lähmungen der oberen Extremitäten kommt es nur bei schweren Formen, wie bei unserem Kranken. Sie treten erst später in Erscheinung. Nur sehr selten wurden Sensibilitätsstörungen beobachtet, häufiger trophische Störungen, die auch unsere Patienten in Form von Schweißen und schlechter Durchblutung hatten. Gelegentlich kann es zu Blasen- und Mastdarmstörungen, sowie Nierschäden und Liquorveränderungen kommen. Bei den Spätschäden steht die spastische Lähmung an erster Stelle. Diese Lähmungen sind häufig irreversibel. Man nimmt eine primäre Nervenschädigung an. Zwei Ansichten stehen sich in der Erklärung der Genese gegenüber. Ein Teil der Autoren (*Burley, Stöbelin und Vorderabe*) nimmt eine retrograde Degeneration über die Myelinscheiden und Achsenzylinder des peripheren Nervensystems an, die weiter über die Synapse, auf die Myelinscheiden und Neuriten des 1. Neurons übergreift, oder aber die einer direkten Schädigung des zentralen Neurons. Im Gegensatz hierzu steht die Waldhardsche Anschauung. Er sieht die Orthotrikresylphosphat-Vergiftung nicht als eine Erkrankung des Nervensystems, sondern vorwiegend als eine Muskelerkrankung an. Nach dem histologischen Bild beschreibt er eine wachsartige Degeneration, scholligen Zerfall und eine vacuolare Degeneration. Die Hauptrolle für die Muskelatrophie spielt die Inaktivität. Die Atrophie der Muskelbündel wird noch unterstützt durch die Entzündung und anfängliche Degeneration der peripheren Nerven, die aber dann weitgehend reversibel sei. Die Diskrepanz der elektrischen Befunde der Nerven und der Muskeln ließen sich nur durch einen normalen Befund am Nerven erklären. Neben degenerativen Vorgängen in der quergestreiften Muskulatur sind auch nach Jahren zunehmende regenerative Prozesse zu beobachten.

Über die *Prognose* ist zu sagen, daß der gesamte Prozeß sehr langwierig ist, eine endgültige Heilung erfolgt erst nach Jahren.

#### Literatur.

*Burley, Stöbelin, Vorderabe:* zitiert nach Middendorf. — *Elsässer, K. H.:* Med. Mschr. 1948, H. 3. — Middendorf: Archiv f. Toxikologie 14, 177. — *Waltbad:* Virchows Archiv 316, 619 (1949). *Wurzschmitt:* Z. analyt. Chem. 129, 233 (1949).

Prof. Dr. Bergner, Chem. Landesuntersuchungsanstalt Stuttgart,  
Oberarzt Dr. W. Hettler, Stuttgart, Kinderklinik, Birkenwaldstr. 10.

## Tod durch intravenöse Benzininjektion\*.

Von  
CH. PILZ.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 22. Juni 1953.)

Tödliche Vergiftungen durch Benzin sind mehrfach in der Literatur beschrieben. Wie bei jeder anderen Vergiftung müssen wir zwischen einer akuten und chronischen Verlaufsform unterscheiden und weiter auch den Weg in Betracht ziehen, auf dem das Gift in den Körper gelangt ist.

Die *chronische* Benzinvergiftung hat schon immer das Interesse der Gewerbehygieniker hervorgerufen, da es sich vielfach um Fälle handelte, die längere Zeit Benzindämpfe eingetragen hatten (*Dorendorf*); andererseits sind Fälle von akuter nicht tödlicher Benzinvergiftung durch Inhalation von Benzindämpfen bekannt, bei denen später eigentümliche nervöse Störungen auftraten (*Jansen, Quensel*). *Klein* hat sich erst jüngst um ihre histologisch-pathologische Aufklärung bemüht. Fälle von akuter tödlicher Benzinvergiftung durch Trinken sind in der letzten Zeit mehrfach beschrieben worden (*Burgl, Groth, Jaffe* [zwei Fälle], *Klein, Mayer, Mayer und Schneider* [zwei Fälle], *Racine, Rosenthal, Roth, Santesson*) und betrafen in der Hälfte der Beobachtungen Kinder, die das Benzin aus Unachtsamkeit getrunken hatten; nur *Müller* untersuchte eine akute tödliche Benzinvergiftung nach Inhalation. Der Tod war bei allen diesen Fällen nach Minuten bis Stunden aufgetreten, abhängig von der zugeführten Dosis und den individuellen Resistenz, die offenbar weitgehend vom Alter des Individuums abhängig ist. Dementsprechend schwankt auch der *pathologisch-anatomische Befund*, für dessen Verständnis die allgemeinen Schlüssefolgerungen *Jaffes* auch heute noch Gültigkeit haben: „Das aufgenommene Benzin wird durch die Lungen ausgeschieden. Tritt die Resorption schnell ein, wird also viel Benzin ausgeschieden, so kommt es zu starken Lungentuberkulosen. Dies sind die Fälle, die akut sterben. Ist die Resorption verlangsamt, so kommt es in Leber und Nieren zu degenerativen Prozessen, in den Lungen aber treten neben Hyperämie Nekrosen und eigenartige entzündliche Veränderungen ein.“

Eine akute Benzinvergiftung durch intravenöse Injektion ist überhaupt nur ein einziges Mal beobachtet worden (*Varga*):

Einem 55jährigen Mann sollte wegen Arteriosklerose 10 proz. Natrium-jodatum-Lösung intravenös verabreicht werden. Nachdem der sehr in Eile befindliche Arzt zwei Drittel der irrtümlich mit Benzin gefüllten Spritze injiziert hatte, traten katastrophale Symptome auf, so daß er sofort die Injektion abbrach. Leider ist in der Veröffentlichung nicht gesagt, welchen Inhalt die verwendete Spritze hatte, so daß nur zu vermuten ist, es sei eine 1-ccm-Spritze gewesen. Die injizierte Benzinmenge würde daher etwa 0,6 ccm betragen haben. Der Kranke fühlte einen heftigen Schmerz in der Brust und einen Druck im Kopf. Gleichzeitig spürte er einen Rauchgeruch, konnte nur kurz aufsehen und verlor das Bewußtsein. Objektiv waren Cyanose, tonisch-klonische Zuckungen, Muskelstarre, allgemeine Krämpfe und Aussetzen der Atmung festzustellen. Vor den Mund trat blutig-schaumiger Speichel; nach 15 Minuten erfolgte eine Hämoptoe. Unter der eingeschlagenen Therapie gelang es, den Kranken am Leben zu erhalten. Er erholt sich wieder vollkommen und zeigte auch nach 4 Jahren nicht nur keine mit der Injektion zusammenhängenden Schädigungen mehr, sondern sogar eine Besserung der zur Zeit der Injektion vorhandenen Beschwerden; so war z. B. eine jahrelang bestehende Psoriasis abgeheilt.

\* Die Arbeit wurde im ehemaligen pathologischen Institut der Deutschen Universität in Prag (Direktor Professor *H. Hamperl*) fertiggestellt.

Wir hatten nun Gelegenheit, einen — wohl den ersten — tödlich verlaufenden Fall von Benzinvergiftung nach intravenöser Injektion zu untersuchen.

Der 34jährige B. wurde am 23. 5. durch Granatsplitter-Steckschuß am linken Oberschenkel verwundet. Dabei kam es zu einer Zertrümmerung des Oberschenkelknochens zwischen den Trochanteren. Unter entsprechender Behandlung trat eine teilweise Konsolidierung der Bruchstelle ein, doch bildeten sich mehrfache Fistelöffnungen um das linke Hüftgelenk, aus denen Eiter abfloss. Immer wieder auftretende Temperatursteigerungen wurden auf eine Eiterentzündung in der Tiefe der Wundhöhle zurückgeführt. Anfang Oktober stellte sich bei Temperaturen bis 39 Grad ein leichter Ikerus ein. Zur Behandlung wurden neben anderen Mitteln auch intravenöse Traubenzuckerinjektionen verabreicht. Am 12. 10. sollten B. wiederum 20 ccm einer 25prozentigen Traubenzuckerlösung intravenös gespritzt werden, wozu eine übliche 10-ccm-Spritze zur Verfügung stand. Nachdem die ersten 10 ccm eingespritzt waren, wurde die Spritze abgenommen, um noch einmal 10 ccm Traubenzuckerlösung aufzuziehen. Durch eine Unachtsamkeit wurde aber statt aus dem Fläschchen mit Traubenzuckerlösung das in einem danebenstehenden 200-g-Fläschchen befindliche synthetische, zur Hautreinigung benützte Benzin aufgezogen und langsam durch die in der Vene liegengeliebene Nadel injiziert. Nachdem etwa 2—3 ccm eingelaufen waren, rief B. plötzlich etwa: „Das ist ja Benzin!“ und wurde sofort bewußtlos. Man konnte nur mehr den eingetretenen Tod feststellen.

Bei der tags darauf vorgenommenen *Leichenöffnung* wurde hinsichtlich der Verletzung und ihrer Folgen folgendes Gutachten abgegeben: In Heilung begriffene infizierte, intertrochantere Splitterfraktur des linken Oberschenkels durch Granatsplitter-Steckschuß mit mehrfacher Eiterfistelbildung durch die Haut. In einer der Fistelhöhlen Granatsplitter und Knochensester. Bindegewebige Versteifung des linken Hüftgelenkes. Mäßiger septischer Ikerus, trübe Schwellung von Leber und Nieren, starke Er schlaffung des Herzmuskels, etwas erweichte Milzschwellung, keine Lungen- oder Pleurablutungen.

Die festgestellten, mit der Schußverletzung zusammenhängenden Organverletzungen sind als schwere zu bezeichnen, sie können aber nicht den plötzlichen Tod des B. erklären. Schon der enge zeitliche Zusammenhang weist darauf hin, daß für den Eintritt des Todes die irrtümlich vorgenommene intravenöse Einspritzung von Benzin maßgebend war. Bei der Leichenöffnung konnten nur wenige Befunde erhoben werden, die auf dieses Ereignis hindeuten. Zunächst mußte auffallen, daß die inneren Organe sehr blutreich, cyanotisch erschienen und daß das Blut bei der 24 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Leichenöffnung fast durchweg flüssig war, wie man das sonst bei cerebralem Tod bzw. zentraler Atemlähmung zu sehen gewohnt ist. An der Beschaffenheit des Blutes selbst ließ sich sonst mit freiem Auge nichts Bemerkenswertes feststellen. Übrigens ergab auch die chemische Analyse auf Methämoglobin ein negatives Resultat; es waren bloß die Zeichen einer keineswegs vollständigen Hämolyse zu finden, die aber 24 Stunden nach dem Tode nichts Be-

merkenswertes darstellt. Wesentlicher war ein beim Einschneiden der Lungen deutlich wahrnehmbarer aromatischer Benzingeruch, der ganz dem Geruch der in einer Probe vorhandenen injizierten Flüssigkeit entsprach. Es ist anzunehmen, daß dieser Geruch von B. in der ausgeatmeten Luft aus der Lunge ebenfalls wahrgenommen wurde und ihn zu der sonst unerklärlichen Äußerung: „Das ist ja Benzin!“ veranlaßt hat. Dies steht ja auch mit der allgemein anerkannten Tatsache in Einklang, daß das Benzin, auf welchem Wege es auch immer in den Körper gelangt, in den Lungen ausgeschieden wird. Bei Benzin, das getrunken wurde und erst durch die Magenschleimhaut resorbiert werden muß, mag dies eine längere Zeit dauern. Bei einer intravenösen Injektion muß dagegen die gesamte injizierte Menge innerhalb von Sekunden die Lunge erreichen. Bemerkenswert ist in unserem Fall das Fehlen der sonst so regelmäßig gefundenen Lungenblutungen, sowie das Fehlen der beim Falle *Vargas* beobachteten Erregungszustände. Wir möchten annehmen, daß diese Unterschiede hauptsächlich darauf zurückgehen, daß unser Verwundeter durch die schon monatlang bestehende infizierte Schußfraktur und besonders durch die zuletzt aufgetretene mit Ikterus einhergehende Allgemeininfektion so schwer geschädigt war, daß bei ihm sofort eine schockartige Bewußtlosigkeit ohne Durchlaufen eines Krampfstadions eintrat. Auch die verhältnismäßig hohe Dosis mag hier eine Rolle spielen. Mit diesem schnellen Ablauf der Vergiftung könnte auch das Fehlen der Lungenblutungen zusammenhängen.

Es war nun naheliegend, die tödliche Benzinvergiftung auch im *Tierversuch* zu studieren. Schon *Dorendorf* und *Klare* haben an Meerschweinchen und Hunden entsprechende Experimente unternommen. Die ausgedehntesten Versuche haben wohl *Jaffe* und später *Varga* an Meerschweinchen angestellt. Bei Einführung des Benzens in den Magen war das Schicksal der Tiere verschieden: unter 3 Meerschweinchen starb eins sofort, während zwei weiter überlebten. Auch Ratten überlebten unter diesen Umständen 2—5 Tage. Bei intravenöser Injektion von 1 ccm Benzin trat dagegen der Tod einer Ratte innerhalb von Minuten auf (*Jaffe*). *Varga* konnte nachweisen, daß die für Ratten verträgliche intravenöse Benzindosis zwischen 0,01 und 0,05 ccm schwankt. Bei einer höheren Dosis trat der Tod nach einem kurzen Erregungsstadium unter Lähmungserscheinungen ein. Der Obduktionsbefund solcher Tiere war auch wiederum durch vielfache Lungenblutungen gekennzeichnet, die *Varga* geradezu als hämorrhagische Pneumonie ansehen wollte. Um die Histogenese dieser Veränderungen klarzustellen, unternahmen wir einige Versuche an Kaninchen.

Versuch 1. 1380 g schweres Kaninchen. In die rechte Ohrvene wird langsam synthetisches Benzin injiziert. Als 0,4 ccm eingelaufen waren, beginnt das Tier unruhig zu werden, so daß nicht weiter injiziert werden kann. Nach 10 Sekunden treten Krämpfe, dann Lähmung der hinteren Extremitäten und schnappende Atmung auf. Nach einer Minute ist das Tier tot. An den inneren Organen sind abgesehen von Blutungen in den hinteren und abhängigen Teilen der Lunge mit freiem Auge keine krankhaften Veränderungen nachweisbar. Auf der Schnittfläche der Lunge, sowie in dem im Brustraum sich ansammelnden Blut läßt sich ein eigentümlicher aromatischer Geruch eben wahrnehmen.

Versuch 2. 1290 g schweres Kaninchen. In die rechte Ohrvene wird schnell synthetisches Benzin injiziert. Es gelingt aber nur 0,9 ccm einzuspritzen, da in diesem Augenblick das Kaninchen krampft und die Nadel nicht weiter in der Vene gehalten werden kann. Unter Krämpfen tritt der Tod nach etwa 30 Sekunden ein. An den inneren Organen sind abgesehen von geringfügigen Blutaustritten in den Lungen mit freiem Auge keine krankhaften Veränderungen nachweisbar. Auf der Schnittfläche der Lungen und dem sich im Brustraum ansammelnden Blut kann ein deutlicher aromatischer Geruch festgestellt werden, der demjenigen der injizierten Flüssigkeit entspricht.

Wenn man das durch die Injektion bei den Kaninchen erzeugte Vergiftungsbild kurz kennzeichnen wollte, so müßte man es mit einer über ein kurzes Erregungsstadium schnell in Bewußtlosigkeit und Tod übergehende Narkose vergleichen. Der *histologische Befund der Lungen* war bei beiden Tieren grundsätzlich derselbe. Regelmäßig verstreut finden sich im ganzen Parenchym blasige luftgefüllte Räume, deren Umfang ein Vielfaches der normalen Alveolen beträgt. Es handelt sich teils um erweiterte Bronchuli respiratorii, teils um Alveolarräume, die durch Dehnung oder Zerreißung der Septen zu größeren Blasen zusammengeflossen sind. Daneben findet man normal weite Alveolen, die jedoch von einer blaß-rosa mit Eosin anfärbbaren eiweißhaltigen Flüssigkeit

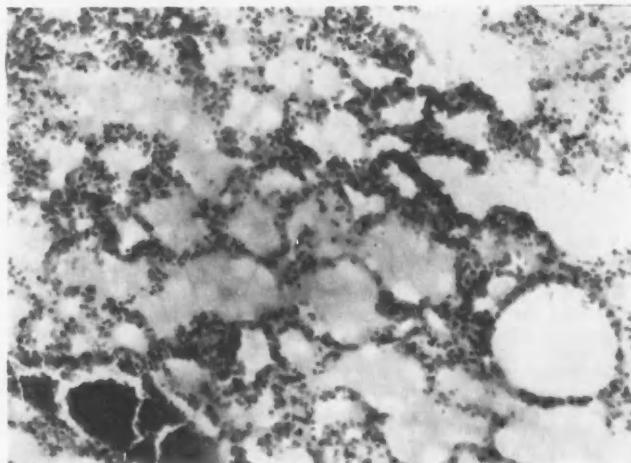


Abb. 1.

Rechts eine erweiterte, luftgefüllte Alveole, im übrigen die Alveolen von eiweißhaltiger Ödemflüssigkeit gefüllt. Blutstase in den Capillaren einzelner Alveolenbezirke.

erfüllt sind. Der auffälligste Befund ist hier an den Septen zu erheben: in herdförmigen Gebieten, die etwa 5—10 Alveolen umfassen (siehe Abb. 1),

sind die Capillaren strotzend mit roten Blutkörperchen erfüllt, so daß die Septen hier wesentlich verdickt erscheinen. Da und dort ist es auch zum Austritt von roten Blutkörperchen in die Alveolarlichtung gekommen. Die Capillaren in benachbarten Gebieten enthalten demgegenüber nur wenige rote Blutkörperchen, die Septen erscheinen normal dick.

Es ist also nicht im ganzen Capilargebiet der Lunge, sondern nur in einzelnen Bezirken zu einer Stase gekommen, einer Kreislaufveränderung, die nur durch Einwirkung auf die Capillaren selbst oder besser auf die ihre Weite regulierenden Nerven im Sinne *Rickers* zu erklären ist. Dabei tritt eine erhöhte Durchlässigkeit der Capillarwand für Plasma und schließlich auch für Erythrozyten (Erythrodiapedese) auf, welche diese Alveolen zu einem weiteren Gasaus tausch unfähig macht. Da aber die Atembewegungen noch weitergehen, ja offenbar infolge des Vollaufens vieler Lungengefäßen forciert werden, kommt es zu einer übermäßigen Dehnung der noch lufthaltigen Räume in der Lunge. Überraschend ist dabei die Tatsache, daß diese Veränderungen bereits innerhalb einer Minute nach der intravenösen Injektion des Benzins zu sehen sind. Dieses vermag also, auf dem Blutweg in die Lungencapillaren gelangt, in so kurzer Zeit ihre Durchströmung zu ändern. Es ist nun leicht vorstellbar, daß bei geringerer Dosierung und weniger akutem Verlauf des Versuches, wie er ja beim Einbringen von Benzin in den Magen gegeben ist, in solchen Stasegebieten mehr und mehr rote Blutkörperchen in die Alveolarlichtungen austreten und so das Bild herdförmig zusammenfließender Lungenblutungen entsteht. Eine Entzündung im Sinne einer hämorrhagischer Pneumonie (*Varga*) liegt aber wohl auch dann nicht vor, sondern bloß eine mehr protractiert verlaufende Kreislaufstörung derselben Art, wie wir sie in unseren akuten Versuchen beobachtet haben. Damit ist auch die Hämoptoe erklärt, die *Varga* bei seinem Vergiftungsfall beobachten konnte.

#### Zusammenfassung.

Einem 34jährigen Schwerverwundeten wurden irrtümlicherweise etwa 2–3 ccm synthetischen Benzins intravenös injiziert. Der Tod trat innerhalb weniger Sekunden ein.

Injiziert man Kaninchen Benzin intravenös, so kommt es zu einer herdförmigen Stase und Erythrodiapedese in den Lungen, die auf eine direkte Beeinflussung der Gefäßnerven durch das von innen her angreifende Gift zurückgeführt wird.

#### Literatur.

- Burgl: Münchn. med. Wochenschr. 1906, 412. — Dorendorf: Zeitschr. f. klin. Med. 43, 42 (1911). — Groth: Sammlg. d. Vergiftungsfälle A 819, 185 (1939). — Jaffe: Münchn. med. Wochenschr. 1914, 175. — Jansen: Sammlg. d. Vergiftungsfälle A 755, 9, 141 (1938). — Klare: Ärztl. Sachverständigenztg. 1907, 92. — Klein, H.: Deutsch. Zeitschr. gerichtl. Med. 40, 76 (1950). — Müller, L.: Sammlg. d. Vergiftungsfälle A 546, 173 (1935). — Mayer, Fr.: Beitr. gerichtl. Med. 16, 100 (1942). — Mayer, Fr. u. Ph. Schneider: Deutsch. Zeitschr. gerichtl. Med. 37, 144 (1943). — Quensel: Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 146, 15. — Racine: Vierteljahrsschr. ger. u. öff. Med. 22, 63 (1901). — Rosenthal: Zit. nach Klare: Ärztl. Sachverständigenztg. 1907, 92. — Roth: Zeitschr. Med.beamte (1906). — Santesson: Arch. f. Hyg. 31, 336 (1897). — Varga: Sammlg. v. Vergiftungsfällen A 734, 9, 69 (1938).

Dr. Ch. Pilz, Marburg/Lahn, Patholog. Institut der Univ., Robert-Koch-Str. 5.

Aus der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Eckernförde.  
(Leitender Arzt: Dozent Dr. Osterwald).

## Zwei Beobachtungen von Atemlähmung nach Polamidonmißbrauch.

Von

KARL-HANS OSTERWALD.

(Eingegangen am 29. Juni 1953.)

Die Mitteilung von Vergiftungen mit dem Präparat (2-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanon-5-hydrochlorid) ist wegen der zunehmenden Anwendung, die dieses synthetische Analgeticum unter dem Namen „Polamidon“ (W.Z.) in der Praxis gefunden hat, von Interesse.

*1. Beobachtung.* Ein 37jähriger Mann wurde am 14. 4. 1951 gegen 23.50 Uhr in völlig bewußtlosem Zustande eingeliefert. Er hatte nach Aussagen seiner Umgebung etwa 17 Tabletten Polamidon (= 85 mg) in suicidaler Absicht eingenommen.

Bei der Untersuchung war der Patient bewußtlos, das Gesicht zyanotisch verfärbt, die Extremitäten kühle, Atmung oberflächlich und selten; Reflexe waren nicht auszulösen, die Pupillen waren eng und reaktionslos. Kurz nach der Einlieferung trat Atemstillstand bei extremer Zyanose ein; der Blutdruck betrug 180/90. Im Urin waren Eiweiß, Zucker negativ, Sediment o. B.

Nach Einleitung künstlicher Atmung, Zufuhr von Sauerstoff und Durchführung einer energischen Therapie mit den üblichen Analectica und Lobelin setzte die Atmung wieder ein, so daß nunmehr eine Magenspülung vorgenommen werden konnte. Nach 1½ Stunden erwachte der Patient in einem Erregungsstadium. Die Atmung war jetzt noch sehr unregelmäßig und oberflächlich. Erst gegen Morgen wurde sie regelmäßiger und tiefer, so daß die Gefahr der Atemlähmung als behoben gelten konnte. Der weitere Verlauf konnte leider nicht beobachtet werden, da der Patient wegen schwerer Tobsuchtsanfälle auf eine geschlossene Abteilung verlegt werden mußte.

*2. Beobachtung.* Eine 35jährige Krankenschwester hatte in der Nacht vom 13. zum 14. 3. 1953 wegen einer schon lange bestehenden linksseitigen Ischias abends gegen 9.30 Uhr und nachts gegen 4.00 Uhr eine unkontrollierte Menge von Polamidon liquidum aus einer Anstaltspackung von 100 ccm genommen. Die spätere Berechnung ergab, daß die Dosis etwa 150 mg Polamidon entsprach, denn die Originalflasche enthielt nur noch knapp 70 ccm. Zwei Stunden nach der letzten Einnahme des Polamidons wurde die Krankenschwester von der Nachbarschaft bewußtlos mit aussetzender stoßweiser Atmung aufgefunden. Nach weiteren 2 Stunden wurde sie blaß zyanotisch mit fast völligem Atemstillstand in das Krankenhaus eingeliefert. Der Blutdruck betrug 140/100, die Pulsfrequenz 100 in der Minute. Die Pupillen waren eng und reaktionslos, Sehnenreflexe waren nicht auszulösen. Durch Anwendung künstlicher Atmung, Zufuhr von Sauerstoff und fortlaufender Verabreichung von Lobelin und Analectica wurde der bedrohliche Zustand überwunden. Eine Stunde nach der Krankenhausaufnahme erwachte die Patientin, war ansprechbar, die Atmung war regelmäßig und die Zyanose geschwunden.

Soweit dem Schrifttum zu entnehmen, liegen aus Deutschland bisher keine Mitteilungen über ähnliche Zwischenfälle mit schwerster Atemlähmung nach Polamidongebrauch vor. Das ist insofern überraschend, als hinsichtlich der Dosierung noch keine festen Richtlinien bestehen. Die übliche Verordnung von 3—4 mal 5 mg innerhalb 24 Stunden (Baumhoff und Schür-

*meyer*) ist oft nicht ausreichend, so daß bei hartnäckigen Schmerzzuständen mehrmals 15 mg am Tage empfohlen werden (*Schwaiger und Bock*). Als höchste Einzelgabe werden 20 mg im allgemeinen nicht überschritten (*Remy 1*). Wenn sich der Patient an das Mittel gewöhnt hat, so werden nicht selten Tagesmengen von 100 mg erreicht (*Pieck, Beese*). Bei solchen Beobachtungen spielt fast immer die Sucht eine entscheidende Rolle (*s. Zech; Gerchow*).

Nach Verabreichung größerer Dosen treten als unangenehme Nebenerscheinungen Nausea, Schwindel, Müdigkeitsgefühl und Schlafbedürfnis auf. Nicht selten werden als Zeichen zentraler Vaguserregung enge, träge reagierende Pupillen, eine gewisse Pulsverlangsamung, gelegentlich auch Extrasystolie beobachtet.

Die pharmakologische Prüfung des Präparates, das in USA. nach 1945 unter dem Namen „Methadone“ (W.Z.) herausgebracht wurde, hat gezeigt, daß die Eigenschaften dieses Analgeticus denen des Morphins durchaus ähnlich sind. In großen Dosen (2 mg/kg) wird am Hund die Atemtätigkeit erheblich geschädigt (*Scott u. Mitarb. 1947, Scott u. Chen; Isbell u. Mitarb., Thorp u. Mitarb., Christensen a. Groß; Denton a. Becker*).

Eingehendere Untersuchungen über die Wirkung des Polamidons auf die Atmung gesunder Personen wurden in Deutschland von *Schwaiger und Bock, D. Remy 2 u. a.* angestellt. Sie beobachteten nach einmaliger subcutaner Injektion von 15 mg eine Abnahme des Atemminutenvolumens über 4—6 Stunden und fanden eine Herabsetzung der Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber Kohlesäureinhalation, wenn eine Stunde vorher 10 mg Polamidon verabfolgt worden war. Diese Beruhigung des Atem- und Hustenzentrums wurde gelegentlich auch therapeutisch genutzt (*Remy 1*).

Die ersten Mitteilungen über Vergiftungen mit dem Präparat liegen aus den angelsächsischen Ländern vor. *Fraser, Eisenman und Isbell* berichten über schwere Zwischenfälle nach wiederholter i.v. Injektion von Methadone bei gesunden Versuchspersonen in Dosen, die zwar „größer als praktisch gebräuchlich“, „aber erlaubt“ waren. Eine Person hatte innerhalb von 5 Stunden  $2 \times 20$  mg, die andere nach einer Vordosis von 20 mg erst am folgenden Tage die zweite Injektion von 30 mg Methadone hydrochlorid i.v. erhalten. 2—3 Stunden nach der letzten Injektion trat bei beiden Personen zuerst Benommenheit, dann Koma mit Reflexverlust einschließlich Aufhebung der Cornealreflexe ein. Es bestand eine schwere Schädigung des Atemzentrums mit Herabsetzung der Atemfrequenz auf 2—3 in der Minute. Beide Personen konnten durch i.v. Injektion von N-allylnormorphine in einer Dosis zu 40 mg bzw. 2 Injektionen zu 25 mg und 10 mg gerettet werden.

Diese Beobachtungen demonstrieren die lange Wirkungsdauer am Menschen und die Neigung zur Kumulation, wenn mehr als ungefähr 20 mg innerhalb 24 Stunden i.v. verabfolgt wird.

Tödlichen Ausgang einer Vergiftung mit 50 mg Methadone, das in 4 Portionen innerhalb 24 Stunden appliziert wurde, sahen *Bieter a. Hirsh*. Aus England wurde ferner der unglückliche Ausgang einer Vergiftung bei

einem 3jährigen Jungen bekannt, der nach Genuß einer größeren Menge methadonehaltigen Hustensaftes im Lungenödem verstarb.

Aus diesen Berichten geht hervor, daß die Giftigkeit des Polamidons individuell verschieden und die toxicische Dosis entsprechend der Applikationsart erheblichen Schwankungen unterworfen ist. Dringend zu warnen ist vor der intravenösen Verabreichung des Polamidons (*Isbell*). Es ist zu hoffen, daß die Indikationsstellung für die Verordnung des Polamidons schärfter umrissen wird.

#### Literatur.

- Baumhoff u. Schürmeyer: Med. Klinik 1950, 459. — Beese: A. Wo. 1950, 558.  
 — Bieter a. Hirsh: Ann. N. Y. Academie Sc. 51, 137 (1948). — Christensen  
 a. Gross: J. A. M. A. 137, 594 (1948). — Denton a. Becker: J. A. M. A. 141, 1146  
 (1949). — Fraser, Eisenman a. Isbell: J. A. M. A. 148, 1205 (1952). — Gerchow:  
 Slg. Vergift.fälle Arch. Toxikol. 14, 150 (1952). — Isbell: Ann. int. Med. 29, 1003  
 (1948.). — Isbell u. Mitarb.: J. A. M. A. 135, 888 (1947). — Pieck: Med. Klinik  
 1950, 1429. — Remy 1: DMW. 1949, 872. — Remy 2: Klin. Wschr. 1950, 318. —  
 Scott u. Chen: J. Pharmacol. a. exper. Ther. 87, 63 (1946). — Scott u. Mitarb.:  
 J. Pharmacol. a. exper. Ther. 91, 147 (1947). — Schwaiger u. Bock: Klin. Wschr.  
 1949, 375. — Thorp u. Mitarb.: Nature (London) 159, Nr. 4046, 679 (1947).  
 — Zech: Münch. Med. Wschr. 1952, 295.

Doz. Dr. Osterwald, Eckernförde, Kreiskrankenhaus.

#### A. 1035.

Aus der Nervenklinik der Universität Köln  
 (Direktor: Professor W. Scheid).

### Über Thalliumpsychosen.

Von

W. DE BOOR.

(Eingegangen am 5. Juni 1953.)

Selbstmord- und Mordversuche mit Thalliumpräparaten sind häufig. Da die Symptomatologie der Thalliumvergiftung jetzt weitgehend bekannt ist, werden Vergiftungen im allgemeinen rechtzeitig erkannt, so daß die Möglichkeit einer therapeutischen Beeinflussung der oft schweren Intoxikation gegeben ist. Schwierig zu klären ist die Frage des Vergiftungsmodus dann, wenn die Patienten einen Suicidversuch mit Thallium nicht zugeben wollen oder (bei Giftmordversuchen) keine Aussagen über die Art der Giftbeibringung machen können. Die Wahl thalliumhaltiger Präparate bei Selbstmordversuchen, aber auch bei Mordversuchen scheint nach den klinischen Erfahrungen der letzten Jahre häufiger zu werden.

*Selbstmordversuche* mit Thalliumpräparaten werden meist bald nach dem Einsetzen der überaus heftigen Schmerzen in den Extremitäten zu gegeben. Bei Unfällen oder irrtümlichem Einnehmen von Thallium sowie bei Mordversuchen bedarf es dagegen oft langwieriger Erhebungen, die nicht immer zu einem klaren Ergebnis führen, wie der im folgenden dar-

gestellte Vergiftungsfall zeigt. Eine ungewöhnlich produktive Intoxikationspsychose machte im Verlauf der Erkrankung weitere Ermittlungen unmöglich. Über psychische Veränderungen nach Thalliumeinnahme liegen verschiedene Mitteilungen vor. Ausgeprägte Psychosen scheinen, im Gegensatz zu den häufiger beobachteten „pseudopsychopathischen“ organischen Syndromen seltener zu sein. Bei der forensischen Begutachtung des folgenden Falles spielte in Anbetracht des Fehlens anderer zwingender Kriterien für die Art der Giftzufuhr die Frage, ob es erwiesenermaßen mehrfache Selbstmordversuche mit Thalliumpräparaten gibt, eine ausschlaggebende Rolle. Der Krankengeschichte über eine I. klinische Behandlung entnehmen wir folgendes:

Vater mit 40 Jahren „aus Schwerkut“ Selbstmord. Mutter im Wochenbett verstorben. Zwei gesunde Geschwister. — „Normale“ Kindheitsentwicklung. Mittelmäßige Schülerin. — Mit 29 Jahren Heirat eines 18 Jahre älteren Mannes. Geburt von Zwillingen, die nur drei Tage gelebt haben sollen. — Später in verschiedenen Stellungen, u. a. als Köchin tätig. — Keine belangvollen früheren Erkrankungen. — Im Oktober 1944 Totalverlust des Besitzes infolge eines Fliegerangriffes, seitdem „sehr traurig“. — Aus den Eintragungen des I. Krankenblattes: Seit Frühsommer 1949 Schlafstörungen, häufiges Weinen, mangelnde Libido. „Vorübergehend habe sie auch nicht mehr gehen können.“ Neurologisch: ASR li. erloschen, re. sehr schwach. Sonst keine faßbaren Befunde am ZNS, Liquor o. B. — Psychisch: depressiv, mnestische Störungen leichten Grades, untermittelmäßige Intelligenz. „Suicidgedanken werden anfangs zugegeben, später dissimuliert.“ Die von der Pat. geklagten Bauchschmerzen konnten internistisch nicht geklärt werden, auch die Abasie wurde als psychogen bezeichnet. Vor restloser Klärung der Diagnose erfolgte aus äußeren Gründen die Verlegung in eine Anstalt. Es wurde, auch im Hinblick auf die Angaben des Ehemannes, eine reaktive Depression vermutet. Er hatte angegeben, die Frau weine viel und habe des öfteren davon gesprochen, sich das Leben nehmen zu wollen. — Entlassung im Dezember 1949, Abschlußdiagnose: depressiver Verstimmungszustand. — Im April 1950 Einweisung durch den Hausarzt. Bei der Aufnahme (K. G. Nr. 356/50) bewußtseinssklar, orientiert, „organisch“ depressiv. Auf Befragen erzählte sie ausführlich. In der Anstalt sei ihr die Haare ausgefallen. Auch nach der Entlassung nochmaliger Haarausfall im Februar und März 1950. — Im gleichen Monat wieder Leibscherzen und starke Schmerzen in den Füßen. Seit Mitte März 1950 könne sie nicht mehr gehen. Der neurologische Befund (April 1950) ergab: schwere Polyneuritis mit schlaffer Paraparesie beider Beine. Kopfhäare 3 mm lang, Meessche Streifen an allen Fingernägeln. — Nach den Angaben aus der Umgebung der Pat. sollen keine größeren Differenzen zwischen den Eheleuten vorgekommen sein. Sie soll schon immer etwas „nervös“ gewesen sein, reizbar, pedantisch-sauber. Der Ehemann gab an, daß in der Nachbarschaft reichlich Rattengift gestreut worden sei, eine Anzahl von Hunden sei eingegangen. Aus der Krankengeschichte ist nicht mehr ersichtlich, ob er diese Angaben spontan oder auf Befragen gemacht hatte. —

Aus dem Verlauf: Die ruhige, psychisch nicht grob auffällige Pat., die während der klinischen Beobachtung nie Suicidgedanken äußerte, und es auch bei eindringlichem Befragen auf das entschiedenste ablehnte, jemals Rattengift genommen zu haben, konnte nach längerer Beobachtung auf eine offene Station verlegt werden. Sie war um ihre Gesundheit sehr besorgt und befolgte gewissenshaft alle ärztlichen Anordnungen. Die Lähmungen bildeten sich nur unvollkommen zurück, doch konnte sie nach dreimonatiger Behandlung mühsam stehen und einige Schritte machen. Es wurde an eine versuchsweise Entlassung gedacht. Eine Meldung an die Polizeibehörden erfolgte damals nicht. — In der Nacht vom 10./11. Juli 1950 wurde die Pat. plötzlich unruhig, sie erzählte von einem vergifteten Kaninchen, das sie vor vielen Monaten gegessen habe. Sie ging in dieser Nacht an die Betten anderer Pat. und behauptete, Katzen und Ratten zu sehen. Ängstlicher Erregungszustand. Am nächsten Tage noch erregter, sie sah überall Ratten und „noch

kleinere Tiere", die sie böse anstarnten. Sie fühlte die Tiere auch an den Beinen. Es entwickelte sich dann eine akute Psychose mit folgendem Zustandsbild: Pat. sitzt weinend im Bett, ist gereizt, macht in scharfem Ton Vorwürfe: Sie ließe sich die ungerechte Behandlung nicht gefallen. Sie sei nicht krank. Es sei unglaublich, welchen Gefahren man sich hier aussetze. Nachts sei eine große Ratte mit acht Jungen zu ihr ins Bett gekommen. Niemand dürfe etwas gegen die Ratten unternehmen, da diese "hoch gefährlich" seien. In den folgenden Monaten bot die Pat. bis zu ihrem Tode das Bild einer akuten, körperlich begründbaren Psychose mit Erregungszuständen, Bewußtseinssstörungen, massenhaften Halluzinationen, Personenverkenntnung, Affektinkontinenz, Denkstörungen bei paranoider Grund-einstellung. Fragte man sie etwas, so entgegnete sie etwa: „Jetzt will ich es Ihnen vormachen — Sie hatten sie mir ja zerschnitten — warum habe ich die schreckliche Serviette zerschnitten — jeder, jeder — ich glaube, mein Mann ist schon hier gewesen — der Pfarrer, ob der verheiratet ist — Du gutes Kind, du Liebling — jetzt kriege ich die Uhren...“ Der Verdacht, daß strafbare Handlungen vorgelegen haben könnten, trat erst auf, als der Ehemann trotz wiederholter Belehrungen immer wieder versuchte, seiner Frau Nahrungsmittel in den Mund zu stecken. Bei einem erneuten Übertreten des Verbotes wurden die Lebensmittel (u. a. Schokolade) sichergestellt und eine chemische Untersuchung wurde vorgenommen. Die Analyse ergab auf der Schokolade metallgraue Stäubchen und einen positiven Arsennachweis, allerdings in nicht toxischen Dosen. Danach wurde die Kriminalpolizei verständigt. Der Thalliumnachweis in den Haaren und in den Nägeln war positiv, in den Körperausscheidungen konnte Thallium jedoch nicht nachgewiesen werden, eine akute erneute Vergiftung konnte somit ausgeschlossen werden.

Das eigenartige Verhalten des Ehemannes und das frühere konstante Bestreiten der Pat., jemals thalliumhaltige Präparate in suicidaler Absicht genommen zu haben, veranlaßte uns zu einer nochmaligen Exploration des Mannes: Im Jahre 1949 habe sie für einen Bekannten den Haushalt geführt. Sie habe sich immer sehr müde gefühlt und angefangen zu „lahmen“. Der Bekannte habe wegen der vielen Ratten Gift gestreut, von dem auch die Hühner gefressen hätten. Die verendeten Hühner habe ein Hund ausgegraben und gefressen. Diesen Hund, der dann auch erkrankt sei, habe seine Frau mit nach Hause genommen und gepflegt. Sie habe den kranken Hund, dem die Haare ausgefallen seien, fast jede Nacht in ihrem Bett gehabt. Schließlich habe er den Hund totgeschlagen und vergraben. Er wisse nichts davon, ob seine Frau jemals Gift genommen habe. Er habe nie Rattengift im Hause gehabt. Sicher habe sich seine Frau an dem Hund vergiftet.

Zur Ergänzung der — unklaren — Vorgeschichte wurden auch die Hausärzte gehört: In der häufig aufgesuchten Sprechstunde sei die Pat. etwas „wehleidig“ gewesen, weinerlich und klagsam. Niemals Äußerungen über Lebensmüdigkeit und Suicidgedanken. — Die ihm seit Jahren bekannte Pat. sei immer erregt und unruhig gewesen, aber nicht grob auffällig. Bei der ersten Untersuchung im Hause der Pat., etwa 1½ Monate vor der ersten Klinikeinweisung, habe sie nicht stehen und gehen können. Obstipation. „Verstörter Eindruck, sie redete wirr.“ Offenbar Parese beider Beine. Klagen über Darmbeschwerden. — Bei einem weiteren Besuch habe er festgestellt, daß „nicht alles Unsinn war, was sie erzählte.“ Bei Berührung durch die Bettdecke schrie sie vor Schmerzen auf. Sie habe bestritten, jemals Gift eingenommen oder bemerkt zu haben, daß ihr von anderer Seite Gift eingegeben worden sei. Das Verhältnis der Eheleute

wurde als „komisch“ geschildert. Der Ehemann habe sich wie ein „Außenstehender“ benommen. Er habe darauf gedrängt, daß sie „fort“, d. h. ins Krankenhaus käme. Einen Hund habe er im Bett der Pat. nie bemerkt, auch in der Wohnung nicht. Während der langen Beobachtungszeit habe er nie Gedanken oder Äußerungen von Lebensmüdigkeit von ihr gehört. Sie habe vielmehr sehr am Leben gehangen, sei sehr besorgt um ihren Gesundheitszustand gewesen und habe stets Medikamente wegen allerlei Beschwerden von ihm erbeten. Auch im Scherz habe sie *nie* Bemerkungen gemacht, wie etwa: „Ach, wäre ich doch tot.“ Auch nach der Entlassung aus der Anstalt nie suicidal Äußerungen.

Die Hauswirtin gab an, daß Frau W. z. Z. der ersten akuten Symptome (Juni 1949) ständig gejammt habe, man solle ihr doch einen Arzt holen. Nie Selbstmordgedanken. Sie habe vielmehr gelegentlich geäußert, früher sei sie die schönste Frau von M. gewesen. Jetzt könne sie sich nichts mehr leisten. Einen Hund habe sie tatsächlich gepflegt. In ihrem Hause sei nie Rattengift ausgestreut gewesen. Auch während der schweren Erkrankung habe sie stets von ihrer *Genesung* gesprochen. Sie habe selbst darauf gedrängt, ins Krankenhaus zu kommen: „Dort gehe ich mit meinen Pantoffelchen und meinem feinen Morgenrock spazieren.“

Nach den Auskünften ihres letzten Dienstherrn hat sie dort nie Äußerungen suicidaler Art gemacht, sie sei vielmehr eitel gewesen und habe großen Wert auf ihr Äußeres gelegt. Auf seinem Grundstück seien nie Ratten gewesen, nie sei Rattengift ausgestreut worden und weder die Hühner noch ein Hund seien an Gift eingegangen. Wohl habe sie manchmal „trübe Stunden“ gehabt, aber noch im Mai 1949 sei sie „elegant, mit Schleier und Reiherfeder“ zu ihm zu Besuch gekommen. —

Auszug aus dem Krankenblatt der Anstalt: Den Beginn der 1. Erkrankung schilderte die Pat. in der Anstalt wie folgt: Plötzliches Kribbeln in den Füßen, „wie von tausend Nadeln“, Leibscherzen und Übelkeit. Sie sei gelb im Gesicht geworden. Psychisch nicht grob auffällig, leicht depressiv verstimmt. (Lebensmüde?) „Nee, um Gottes willen, ich will doch noch leben.“ (Sie haben mal von Selbstmord gesprochen?) „Ja, ich habe gesagt, ach wären wir doch tot, man kriegt doch nicht geholfen. Deswegen denke ich aber doch nicht daran, mir das Leben zu nehmen. Ich denke, es wird doch alles wieder schön.“ Die Diagnose Thalliumvergiftung wurde in der Anstalt nicht gestellt. In einem Lebenslauf schrieb die Pat.: „Meine Krankheit führe ich . . . auf die Kriegseinwirkungen zurück, da es zuviel für die Nerven war.“

#### Auszug aus unserem Gutachten für die Staatsanwaltschaft in K.:

. . . . Es steht außer Zweifel, daß der Tod der Frau W. als Spätfolge einer Thalliumvergiftung eingetreten ist. Diese Feststellung ist nicht nur durch den klinischen Verlauf mit typischer Thalliumsymptomatologie (Haarausfall, Polyneuritis, Meessche Streifen), sondern auch durch den positiven Thalliumnachweis erwiesen. . . . Die forensische Grundfrage ergibt sich aus dem Problem, ob Frau W. das Thallium *genommen* oder *bekommen* hat. Es steht mit Sicherheit fest, daß sie seit Ende Juli 1949

mindestens zweimal Thallium aufgenommen hat. Bei der subjektiven Schwere des durch Thallium verursachten Krankheitsbildes ist es in hohem Maße unwahrscheinlich, daß Frau W. im Febr./März 1950 nochmals Thallium in suicidaler Absicht genommen hat. Daß sie in dieser Zeit nochmals mit Thallium in Berührung gekommen ist, geht aus dem Thalliumnachweis in den Fingernägeln (Mai 1950) un widerlegbar hervor . . .“

In dem Gutachten wurde ferner darauf hingewiesen, daß nach der Kasuistik der nicht-psychotischen Thalliumsuicide kein Fall beschrieben ist, bei dem es zu mehrfachen Suicidversuchen mit thalliumhaltigen Präparaten gekommen war. Ein erneuter Selbstmordversuch mit Thalliumpaste sei vielmehr unter Berücksichtigung der heftigen Schmerzen, die im Verlauf der Polyneuritis aufgetreten waren, aus psychologischen Gründen auch ohne die Bestätigung durch die einschlägige Kasuistik ganz unwahrscheinlich.

Inzwischen verfügen wir aber über zwei Beobachtungen mehrfacher Suicidversuche mit thalliumhaltigen Präparaten.

#### 1. K. Pf. K. G. Nr. 99/51.

23jähriger junger Mann, schwierige Verhältnisse nach der Rückkehr aus der Kriegsgefangenschaft, Arbeitslosigkeit. Am 19. 6. 1951 erstmals eine größere Menge Barbiturate, ferner Rattengift eingenommen. Außer Haarausfall keine größeren Erscheinungen. Am 4. 7. 1951 erneuter SMV mit 2 Tuben Celiopaste, die er sich aufs Brot geschmiert hatte. — Am 2. 7. 1951 hatte er sich aus dem Krankenhaus entfernt, wo er sowieso am nächsten Tag entlassen werden sollte. — Bei der Aufnahme in die Klinik: Schwer benommen, flächhaftes Hämatom im Gesicht (Folge eines epileptischen Anfalles?), Haar fällt büschelweise aus, neurologisch o. B. Exitus am 8. 7. 1951 infolge Atemzentrumslähmung.

#### 2. E. E. K. G. Nr. 1287/52.

2 SMV mit Celiopaste (einmal 1/2, einmal 1 Tube) in Zusammenhang mit häuslichen Schwierigkeiten bei einem 18jährigen knapp begabten Mädchen, das unbedingt seinen Willen bezüglich einer Verlobung durchsetzen wollte. Sie gab an, sie habe die Eltern durch ihren SMV zwingen wollen, ihr den Willen zu erfüllen. Im Dorf hätten vier andere Mädchen ebenfalls SMV mit Rattengift gemacht, alle seien in das Krankenhaus gekommen. Nach dem 1. Versuch habe sie „Kribbeln“ in den Beinen gehabt und Leibscherzen. Keine eigentlichen „Thallium-Schmerzen“. Bei einer Exploration erklärte die Pat., sie würde es nach ihrer Entlassung wieder tun, wenn sie nicht ihren Willen bekäme. — Klinisch bemerkenswert ist die Tatsache, daß nach dem 2. SMV ein Status epilepticus aufrat, der in etwa 5 Tage anhaltende Bewußtseinstrübung überging. Nach Abklingen der Bewußtseinstrübung zeigte sie ein Verhalten, das als „karikiert psychopathisch“ bezeichnet werden kann (unleidlich, quängelig, aggressiv, ungezogen, widerspenstig). Nach Abklingen dieses Stadiums verhielt sie sich unauffällig, beharrte aber bei ihren Drohungen.

Unter Berücksichtigung dieser Erfahrungen wird man in zweifelhaften Fällen nicht mehr sagen können, daß es „mehrfahe Selbstmordversuche mit thalliumhaltigen Präparaten nicht gibt.“ Andererseits geben in unseren beiden Fällen die Pat. ihre Thalliumeinnahmen zu. Außerdem fehlte jeweils nach der ersten Giftaufnahme das charakteristische Schmerzstadium, so daß das Erlebnis eines *unerträglichen* Schmerzes — wie er von der Pat. A. W. angegeben worden war — nicht bestanden hat. Eine Wieder-

holung von Selbstmordversuchen mit Thallium erscheint somit aus psychologischen Gründen bei ihr auch dann ausschließbar, wenn die These von der Nicht-Existenz mehrfacher Selbstmordversuche mit Thallium nicht mehr zu halten ist.

Nach der Einstellungsverfügung der Staatsanwaltschaft — in ihr wurde u. a. darauf hingewiesen, es sei nicht ausgeschlossen, daß sich Frau W. die Thalliumvergiftung „durch Berührung mit dem zweifellos kranken Hund“ zugezogen habe — präzisierten wir nochmals unsere Stellungnahme und hoben hervor, daß ein Selbstmordversuch nahezu ausgeschlossen sei. Weitere Ermittlungen wurden jedoch nicht angestellt.

Durch Vermittlung von Herrn Prof. Dr. Paulus bekamen wir Kenntnis von einem weiteren Fall einer schweren organischen Psychose nach Thalliumvergiftung:

J. O. K. G. Nr. 11 445/42.

53jähriger Arbeiter, der von einem städtischen Krankenhaus wegen eines akuten Erregungs- und Verwirrtheitszustandes in die Anstalt D. verlegt wurde. Bei der Aufnahme mehrere Anzeichen für Thalliumvergiftung: Haarausfall, Fehlen der Reflexe, ataktische Lähmungen. Psychisch: in allen Qualitäten desorientiert, Verständigung ausgeschlossen, da Pat. dauernd schrie und weinte. Allmäßliche Besserung der Lähmungen, O. konnte später wieder selbst gehen. Er wurde auch ruhiger, und ansprechbarer, war aber nie ganz klar und geordnet. Im weiteren Verlauf der Behandlung keine Besserung des psychischen Befundes. „O. versank immer mehr in eine stumpfe und gleichgültige Apathie.“ Nach dreijährigem Aufenthalt in der Anstalt: „Meist völlig ruhig und teilnahmslos, einfache Fragen werden leidlich geordnet beantwortet. Schwere amnestische Störungen, grobe Merkfähigkeitsstörung mit Verlust des Zeitgefühls. Personenverkennungen.“ — Die Erkrankung wurde als Thalliumvergiftung mit Ausbildung einer schweren organischen Demenz aufgefaßt. Weitere Ermittlungen über die Herkunft des Giftes waren nicht möglich. Am 26. 4. 1945 verstarb O. Keine Sektion.

#### Zusammenfassung.

Mitteilung einer produktiven paranoid-halluzinatorischen Psychose und einer progredienten organischen Demenz nach Thalliumvergiftung. Der forensisch nicht geklärte Fall I warf die Frage auf, ob es — in Anbetracht der meist starken Schmerzen nach Thalliumvergiftungen — wiederholte Suicidversuche mit thalliumhaltigen Präparaten gibt. Die ursprünglich von uns im Hinblick auf die Kasuistik verneinte Möglichkeit wiederholter suicidaler Thalliummeinnahmen mußte auf Grund zweier weiterer klinischer Beobachtungen revidiert werden.

#### Literatur.

*Mertens, H. G.:* Die vegetativen Syndrome der Thalliumvergiftung. *Klin. Wschr.* 1952, 843. — *Möschlin, S.:* Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart 1952. — *Rolleeder, A.:* Psychiatrisch-neurologische Symptome der Thalliumvergiftung und ihre forensische Bedeutung. *Festschrift O. Pötzl.* S. 384 (1949). — *Schützler, H., u. E. Kreusch:* Fehldiagnosen und psychiatrische Komplikationen bei Thalliumvergiftung. *Nervenarzt* 22, 90 (1951). — *Wawersik, F.:* Thallium-Diencephalose. *Nervenarzt* 20, 101 (1949). (Hier einschlägiges Schrifttum bis 1949.)

Priv.-Doz. Dr. de Boor,  
Nervenklinik der Universität Köln, Köln-Lindenthal.

Aus der Heil- und Pflegeanstalt Kaufbeuren (Allgäu).

## Todesfall nach einem Abtreibungsversuch mit Movellan - Tabletten.

Von  
HEINRICH SALM.

(Eingegangen am 1. Juli 1953.)

Movellan — in Tablettenform N-oxyd-Strychnin-Hydrochlorid, in Ampullen Strychninsäure — ist wegen seiner stimulierenden und tonisierenden Wirkung ein in verschiedenen Zweigen der Medizin gern verwendetes Arzneimittel. Bei Überdosierung kann es zu tetaniformen Erscheinungen mit Zuckungen und Krämpfen als Zeichen einer Strychninvergiftung kommen, wie aus Berichten von Nervenärzten und besonders von Kinderärzten hervorgeht. Unbekannt war bisher der Mißbrauch des Movellan als Abortivum, wovon wir eine Beobachtung machen konnten, deren dramatischer, tödlich endender Verlauf einer Mitteilung wert scheint.

Ein 20jähriges, bisher gesundes Mädchen erkrankte aus vollem Wohlbefinden heraus ohne ersichtliche Ursache an Zuckungen und Krämpfen und wurde in bewußtlosem Zustand gegen Abend zu uns verbracht. Die Angaben des Vaters zur Vorgeschichte waren recht dürtig. Er erzählte nur, daß seine Tochter morgens frisch und gesund wie üblich an ihre Arbeit gegangen sei, nachmittags nach Hause zurückkehrte und etwa eine Stunde später über Kribbeln in den Beinen klagte. Nach einer weiteren Stunde begann sie zu krampfen und verlor das Bewußtsein. Der herbeigerufene Arzt habe sie nach Verabreichung einer Spritze (Kalzium und Pantopon) sofort ins Krankenhaus überwiesen.

Die Pat. selbst war nicht ansprechbar, reagierte auch auf starke Reize nicht, hatte ein gerötetes Gesicht, cyanotische Schleimhäute, blutige Lippen, fieberte hoch bis  $41,5^{\circ}$  und zuckte am ganzen Körper, sobald sie irgendwo berührt wurde. Mit Hilfe von Kalzium, Luminal-Natrium und Chloralhydrat wurde die starke Krampfbereitschaft zu bekämpfen versucht, Kreislauf und Atmung gestützt, ohne daß es aber zu einer anhaltenden Besserung gekommen wäre. Fünf Stunden nach der Aufnahme starb die Kranke unter den Zeichen einer zentralen Atemlähmung.

Die versuchte diagnostische Klärung blieb zunächst unbefriedigend: bis auf die Krampfbereitschaft keine besonderen neurologischen Auffälligkeiten, keine spastischen Zeichen, keine Hinweise für ein Coma oder eine Eklampsie. Urin o. B.; geringe unspezifische Liquorveränderungen. Bei der Sektion ergab sich makroskopisch eine akute Hirnschwellung, ein starkes Lungenödem und eine Blutstauung in der Leber.

Die Vermutungsdiagnose lautete: unklare Krämpfe, Encephalitis?

Am Tage nach dem Tode hellte sich das Bild blitzartig auf, als durch polizeiliche Erhebungen bekannt wurde, daß das Mädchen an jenem Tage innerhalb von etwa 3 Stunden 18—19 Stück Movellan-Tabletten (= 0,135

bis 0,143 g Strychnin; mittlere letale Dosis des Strychnin nach *Meyer-Gottlieb* für den erwachsenen Menschen 0,1—0,12 g) genommen hatte, weil die Regel ausgeblieben war. Es war danach im Verlauf von 4—6 Stunden zu einer — nachträglich gesehen — unverkennbaren Strychninvergiftung gekommen, die sich bei der gerichtlich-medizinischen Untersuchung (Prof. Dr. *Laves*, München) und auch histologisch bestätigen ließ (Prof. Dr. *Schleussing*, München).

Als Abortivum hätte übrigens Movellan kaum wirksam werden können, da Strychnin ja im wesentlichen zu einer gesteigerten Erregbarkeit der quergestreiften Muskulatur führt und nur in geringem Maße auch die glatten Muskeln erregt. Zu einer Wirkung auf den Uterus soll es zudem nur am Ende der Schwangerschaft kommen. Was das Mädchen zu diesem Mißbrauch des Movellan veranlaßte, ist unbekannt geblieben.

Für den Apotheker, welcher das Mittel ohne Rezept abgegeben hatte, folgte ein gerichtliches Nachspiel: wegen fahrlässiger Tötung und der freien Abgabe eines rezeptpflichtigen Mittels wurde er zunächst verurteilt, während die Berufungsinstanz ihn freisprach. Der Verteidiger hatte nachweisen können, daß damals nur Strychnin, nicht aber seine Abkömmlinge rezeptpflichtig waren. Auf dieses Vorkommnis hin wurde inzwischen der Rezeptzwang auch für Strychninderivate eingeführt.

Die Beobachtung wurde ausführlich mitgeteilt in der Zeitschrift: „Das Deutsche Gesundheitswesen“, 7./2, 50 ff. 1952.

Med.-Rat Dr. *Salm*, Heilanstalt Kaufbeuren/Allgäu.

#### C. 68.

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein.

### Vergiftungen durch Hexachlorcyclohexan und seine Wirkungsweise beim Warmblüter.

Von  
WALTHER GRAUBNER.

(Eingegangen am 20. Januar 1953.)

Der Siegeszug der Kontaktinsektizide durch die Welt hat auch die wissenschaftliche Medizin frühzeitig interessiert, teils wegen der Wirkungsweise dieser Stoffe, teils wegen ihrer therapeutischen Verwendungsmöglichkeit und schließlich auch wegen ihrer schädigenden Wirkung. Auch in Deutschland sind bereits in den ersten Jahren nach dem Krieg aus den pharmakologischen Instituten von Berlin und Leipzig (später Göttingen) wertvolle Beiträge erschienen, und auf dem Pharmakologen-Kongreß im September 1948 in Düsseldorf wurde von *Domenjoz* über dieses Thema ein ausführliches Referat erstattet.

Die hier interessierenden Hexastoffe wurden 1941 entwickelt und fanden unmittelbar nach dem Krieg in der ganzen Welt größtes Interesse, so daß über diese Präparate heute schon eine kaum zu überschende Literatur vorliegt. Chemisch sind die Hexachlorcyclohexane ein Gemisch von verschiedenen Stereoisomeren, die auch in den Handelspräparaten in den ersten Jahren nach der Einführung technisch nicht getrennt werden konnten, obwohl man sehr frühzeitig wußte, daß lediglich das Gamma-Isomer eine insektizide Wirkung besitzt. Da nun auch die Wirkungsweise beim Warmblüter sehr stark von dem Gehalt an dem Gamma-Isomer abhängt und dieses in den älteren Präparaten zwischen 10 % und 70 % geschwankt hat, ist es begreiflich, daß die Angaben über tödliche Dosen in der Literatur sehr weit auseinandergehen. Bei diesen einfach erscheinenden Prüfungen spielen aber noch andere Faktoren eine maßgebliche Rolle. Die Hexa-Mittel sind praktisch wasserunlöslich, infolgedessen müssen sie in einer ölichen Lösung oder Emulsion zugeführt werden, die ihrerseits die tödliche Dosis beeinflussen kann. Die Haltbarkeit des Wirkstoffes ist nicht unbegrenzt, so daß ältere Lösungen falsche Resultate geben (*Barke*). Neben der noch zu erörternden Kumulationsfähigkeit besitzt der Wirkstoff eine merkwürdig lange Latenz bis zu mehreren Tagen, die ebenfalls das Ergebnisfälschen kann (*Herken*). Damit wird schon die Art der Wirkung berührt, die wesentlich wichtiger und interessanter ist als die Festlegung tödlicher Dosen an einzelnen Laboratoriumstieren, deren Übertragung auf den Menschen erfahrungsgemäß viele Unsicherheiten in sich birgt.

Wesentlich wichtiger als die akute Giftwirkung ist die chronische Toxizität, über die eine ausgezeichnete Arbeit aus dem Amt für Arzneimittelüberwachung in Amerika vorliegt. Gruppen von je 10 jungen Ratten wurden hier während ihrer ganzen Lebenszeit normal ernährt, wobei die verschiedenen Stereoisomere des Hexachlorcyclohexan in verschiedener Konzentration zugesetzt wurden. Hierbei erwies sich, daß noch bei einem Zusatz von 50 Teilen Gamma-Isomer auf 1 000 000 Teile Futtermittel mikroskopisch in der Leber und der Niere keinerlei Veränderung gefunden werden konnte. Auch die normale Lebensdauer der Tiere und das Gesamtgewicht blieben hierbei völlig unbeeinflußt. Die Autoren schätzen, daß das Gamma-Isomer im chronischen Versuch mindestens viermal ungiftiger ist als DDT.

Über die Wirkungsweise der Hexastoffe und vor allem des Gamma-Isomer liegen genaue Untersuchungen vor von *McNamara, Krop und Lendle, Schneider*. Danach steht es fest, daß im akuten Versuch das Zentralnervensystem der Hauptangriffspunkt der Hexapräparate ist, wobei diese sich auffallenderweise sehr stark voneinander unterscheiden, weil das Gamma-Isomer erregende und krampfmachende, die Beta- und Delta-Isomeren sedative Eigenschaften besitzen, so daß bei einer Mischung verschiedener Isomeren diese Einflüsse sich antagonistisch verhalten und sogar aufheben können. Bei der Ableitung des Elektrodencephalogramms findet sich beim Gamma-Isomer ein Verhalten wie etwa bei der Erregung durch einen epileptischen Anfall. Durch gleichzeitige Gabe von Barbitursäuren kann diese Hirnreizung völlig unterdrückt werden, ein Hinweis für die Therapie.

Über das Verhalten des Wirkstoffes im Organismus wurde festgestellt, daß ein sehr kleiner Prozentsatz unresorbiert im Kot ausgeschieden wird, daß offenbar der größte Anteil als lipoidlösliche Substanz in den Fettstoffwechsel übernommen wird, daher auch die gelegentlich viele Tage dauernde Latenz und die Neigung zu Kumulation, die schon bei einer Tagesgabe von 25 % der tödlichen Dosis einwandfrei festgestellt wurde. Bei chronischen Versuchen konnte der Wirkstoff in dem Fettgewebe der Niere, der Leber und des Gehirns nachgewiesen werden (*Dalleagné* und *Phillipot*).

Faßt man die Wirkungsweise des Gamma-Wirkstoffes am Warmblüter zusammen, so ergibt sich, daß dieser in erster Linie das Zentralnervensystem erregt und infolge seiner Lipoidlöslichkeit nur allmählich wieder den Organismus verläßt und deshalb bei chronischer Zufuhr unterschwelliger Dosen Leberschädigungen verursacht. Die Bestimmung der chronischen Toxizität läßt klar erkennen, daß es unter den Kontaktinsektiziden mit Abstand der ungefährlichste und ungiftigste Körper ist.

Trotz ausgedehnter Anwendung des Präparates in verschiedenen Formen wurden bis jetzt ernsthafte Vergiftungsfälle kaum bekannt. Die beste Übersicht über die bisher vorgekommenen Zwischenfälle wird in einem Artikel gegeben, der von der Kommission für Insektizide der amerikanischen Ärzteschaft herausgegeben wurde. Bei der Verwendung von technischem Hexastoff in öligem Lösungsmittel kam es offenbar durch Einatmung einige Stunden danach zu nervösen Erscheinungen: Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörungen und Störungen der Tiefensensibilität. Die Erscheinungen gingen in 1—2 Tagen vorüber. Sehr auffällig und schwer erklärbar ist ein gleichzeitiger Anstieg der Körpertemperatur in allen berichteten Fällen, der vielleicht darauf schließen läßt, daß gleichzeitig noch eine Infektion vorlag. Vereinzelt steht immer noch der in Deutschland veröffentlichte traurige Unglücksfall, bei dem ein fünfjähriges Mädchen von 25 kg Körpergewicht 15 ccm eines 30 %igen Hexapräparates organisch gelöst zu sich nahm. Bald danach traten Krämpfe auf, die in etwa 3 Stunden zum Tode führten. Bei der Sektion fand man Endothelnekrosen in Lunge, Nieren und Gehirn sowie eine feintropfige Leberverfettung (*Kwoczek*). Neben diesem Unglücksfall, wie er leider bei Kindern so häufig auch mit harmlosen Hausmitteln vorkommt, ist im Gegensatz zu anderen Schädlingsbekämpfungsmitteln noch keine ernsthafte Schädigung vorgekommen, auch nicht in den zahlreichen Betrieben, die sich mit der Herstellung des Präparates beschäftigen, und in denen die Chemiker und Arbeiter natürlich besonders intensiv mit der Substanz in Berührung kommen. Einen ungefähren Anhaltspunkt für die Verträglichkeit gibt *Velbinger*, der im Selbstversuch 900—1200 mg per os in Öl bei einem Körpergewicht von 65 kg ohne irgendwelche Wirkungen nahm.

Daß man das Gamma-Isomer für sehr ungefährlich hält, ergibt sich daraus, daß die Substanz verschiedentlich zu therapeutischen Zwecken Verwendung gefunden hat, teils als Wurmmittel zur Bekämpfung der Oxyuren, teils als Puder oder Salbe zur Behandlung der Scabies. Bei

der Verwendung als Salbe wird immer die gute Verträglichkeit und das Fehlen von Hautreizungen betont.

Ein Resorptionsweg, von dem noch wenig bekannt ist, und der unter besonderen Umständen auch zu Schädigungen führen kann, bleibt der durch die Lunge bei der Verwendung von Spritznebeln. Besonders ein kürzlich mitgeteilter Fall von DDT-Vergiftung (*Hertel*) verdient hier Beachtung.

60jähriger Bunkerwart, der von 1946—1950 zweimal wöchentlich 3 Stunden lang alle Räume, einschließlich seiner eigenen Wohnräume, mit DDT-Stäubemitteln gut ausspritzte. Wegen Pyodermie und Ekzem lag er von Mitte Februar bis 31. 3. 1950 in der Hautklinik. Trotz Auseilung der Hauterscheinungen im Laufe der Behandlung zunehmende Nervosität und Auftreten von neurologischen Störungen (Hyperästhesie, Tremor). Im Laufe des Sommers zunehmende Verschlimmerung der neurologischen und psychischen Erscheinungen. Gelegentlich Krämpfe in Fingern und Füßen. Wegen Fieber und generalisierter Lymphknotenschwellung am 30. 9. Aufnahme ins Krankenhaus, wo er am 17. 10. 1950 verstarb.

Die Sektion ergab eine allgemeine Retikulo-Endotheliose in allen Lymphknoten, der Leber, der Milz, der Nieren und vereinzelt in der Lunge. Im polarisierten Licht fanden sich feinste Kristallablagerungen, vor allem in den Mesenteriallymphknoten, aber auch in Leber, Herz, Nieren, in einigen Lymphknoten und der Milz von Makrophagen gespeichert. Die Kristalle wurden chemisch, kristallographisch und biologisch untersucht und als DDT erkannt.

Die im Laufe von 9 Monaten progredient verlaufende Erkrankung, die teils mit zentralnervösen Störungen einherging, teils in Form einer starken Retikulose auftrat, ist als seltenes, bisher noch nicht beschriebenes Bild einer DDT-Vergiftung anzusehen. Der langsame, aber stetig sich verschlimmernde Verlauf lässt sich in Analogie zu Tierversuchen dadurch erklären, daß erhebliche DDT-Depots im Fettgewebe erst langsam, dann durch die Erkrankung beschleunigt abgegeben werden.

Gerade dieser ausführlich dargestellte Fall zeigt, daß selbst bei einem so weit verbreiteten und gut studierten Insektizid noch mit Überraschungen zu rechnen ist, und diese Stoffe vorläufig noch genauer Überwachung bedürfen. Die Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte und die wissenschaftliche Forschung müssen Hand in Hand gehen, damit die volkswirtschaftliche Bedeutung dieser Insektizide für die Ernährung und ihre Stellung in der Landwirtschaft, aus der sie nicht mehr wegzudenken sind, nicht gefährdet wird.

#### Literatur.

- Barke, A.: Mschr. prakt. Tierh. 1, 213 (1949).* — *Committee on Pesticides: J. A. M. A. 147, 571 (1951).* — *Dallemande, M. J., Philipott, E.: Arch. int. Pharmacodyn. 76, 274 (1948).* — *Domenjoz, R.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 208, 144 (1949).* — *Fitzhugh, O. G., Nelson, A. A., Frawley, J. P.: J. Pharmacol. exper. Therap. 100, 59 (1950).* — *Herken, H.: Pharmazie 5, 88 (1950).* — *Hertel, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 256 (1952).* — *Kwoczek, J.: Med. Mschr. 4, 25 (1950).* — *Lendle, L., Schneider, H. H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 120, 119 (1950).* — *McNamara, B. P., Krop, St.: J. Pharmacol. exper. Therap. 92, 140 u. 147 (1948).* — *Velbinger, H. H.: Pharmazie 4, 165 (1949).*

Dr. med. Walther Graubner, Ingelheim a/Rh.  
C. H. Boehringer Sohn.

Aus dem Institut für gerichtl. u. soziale Medizin der Universität Frankfurt a. M.  
(Direktor: Prof. Dr. F. Wiethold).

## Ein photometrisches Verfahren zur Blutalkoholbestimmung\*.

Von  
OSKAR GRÜNER.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 17. Juni 1953.)

Die ständig wachsende Zahl der Blutalkoholbestimmungen sowie die Forderung, neben der gebräuchlichen Widmark-Methode eine alkohol-spezifische Fermentmethode heranzuziehen, ließ eine Vereinfachung des Widmarkschen Verfahrens wünschenswert erscheinen.

Ausgehend von der Beobachtung, daß sich im Widmark-Kölbchen die Bichromatschwefelsäure in dem Maße entfärbt, in dem Alkohol bzw. reduzierende Substanzen im Blut vorhanden sind, haben wir versucht, die Titration durch eine photoelektrische Bestimmung zu ersetzen. Es zeigte sich, daß die Farbänderung photometrisch sehr gut zu erfassen war und eine auf ihr basierende Bestimmung oxydabler Substanzen im Blut leicht möglich ist. Der Vorteil gegenüber dem Original-Widmarkverfahren liegt bei photoelektrischer Messung darin, daß man Zeit spart und — bei Geräten mit genügender Meßgenauigkeit — bessere Resultate erzielt. Es kommt nicht nur das gesamte Titrationsverfahren (einschließlich Tierstellung, Zufügen von Jodkalilösung usw.) sondern auch die Umrechnung der Titrationswerte auf die Blutalkoholkonzentration in Wegfall. Dadurch läßt sich besonders bei einer größeren Anzahl von Blutalkoholbestimmungen die Arbeitsdauer erheblich abkürzen.

Nachdem in Vorversuchen mit Hilfe des Pulfrichschen Stufenphotometers ein Absorptions-Maximum der (1:20) mit Wasser verdünnten Bichromatschwefelsäure bei der Wellenlänge von etwa 465 m $\mu$  (Filterschwerpunkt des Filters S<sub>47</sub>) beobachtet worden war, haben wir im folgenden immer bei dieser Wellenlänge gemessen und dabei festgestellt, daß sich die Extinktion zu der für die Herstellung der Eichkurve benutzten Alkoholmenge genau umgekehrt proportional verhielt (Vergleichslösung: Aqua dest.). Wir haben daraufhin mit Hilfe eines photoelektrischen Meßgerätes („Elko II“ der Fa. Carl Zeiss) mehrere Eichkurven aufgestellt, hierbei aber gleich gegen den Leerwert photometriert. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, daß man die wechselnde Extinktion des Leerwertes nicht gesondert zu bestimmen und demzufolge auch keine entsprechende Korrektur vorzunehmen braucht. Die so erhaltenen Extinktionswerte sind den Alkoholmengen direkt proportional. Das Beersche Gesetz hat innerhalb

\* Die Methodik wurde zusammen mit Hancke (Diss.) ausgearbeitet.

des in Frage kommenden Konzentrationsbereiches Gültigkeit. Abb. 1 veranschaulicht die aus 65 Messungen gewonnenen Mittelwerte und zeigt, daß das photoelektrische Verfahren mit genügender Genauigkeit arbeitet.

Die Eichkurven wurden in folgender Weise gewonnen: Genau 10,0 g Alkohol. absol. (Merck) wurden im Meßkolben mit vortemperiertem Aqua dest. auf 100,0 ccm aufgefüllt. Von dieser Alkohollösung wurden mittels geeichter Pipetten 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, und 5,0 ccm (mit 50—500 mg Alkohol) abgemessen und erneut mit Aqua dest. auf 100,0 ccm aufgefüllt. Von den so erhaltenen Lösungen (mit 50—500 γ Alkohol/0,1 ccm) wurden jeweils 0,1 ccm abgemessen und in parallelen Versuchsröhren die Alkohollösungen eingewogen. Die Weiterbehandlung erfolgte nach der unten angegebenen Arbeitsvorschrift. Es ist darauf hinzuweisen, daß wir beim Einwiegen der 0,5—5,0 %öigen Alkohollösung eine größere Genauigkeit als beim Pipettieren erzielen konnten, weswegen u. E. diesem Verfahren

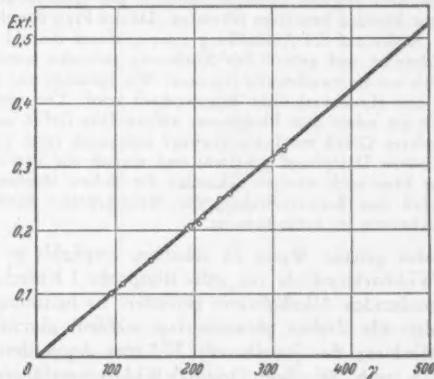


Abb. 1.  
Eichkurve (Filter S 47<sub>E</sub>, Schichtdicke 4994 mm).

bei der Herstellung neuer Eichkurven der Vorzug zu geben ist. Es empfiehlt sich, von verschieden-promilligen Alkohollösungen verschiedenen hohe Einwaagen vorzunehmen, um die bei der Verdünnung entstandenen Ungenauigkeiten nach Möglichkeit auszugleichen.

An Hand der Eichkurve lassen sich die absoluten Alkoholmengen (in γ) bestimmen. Um nicht bei jeder Messung eine Umrechnung auf den Promillewert vornehmen zu müssen, haben wir uns eine Tabelle aufgestellt, aus der die der Einwaage und dem festgestellten Extinktionswert entsprechenden Promillewerte unmittelbar entnommen werden können (der Tabelle sind die 5,0 cm Schichtdicke entsprechenden E-Werte zugrunde gelegt)<sup>1)</sup>.

Auf Grund zahlreicher von *Hancke* in unserem Institut durchgeföhrter Versuche hat sich uns folgendes Verfahren zur schnellen photoelektrischen Alkoholbestimmung als brauchbar erwiesen:

<sup>1)</sup> Auf Wunsch liefert die Firma Carl Zeiss die für Filter S 47<sub>E</sub> und 5 cm Schichtdicke ausgearbeitete Tabelle.

*Methode:* Entsprechend dem Original-Widmarkverfahren fügt man nach Entnahme der Kölbchen aus dem Wasserbad zur Bichromatschwefelsäure 20,0 ccm Aqua dest. Die Abmessung muß möglichst sorgfältig vorgenommen werden (geeichte Pipette oder geeichte Spritze mit Arretierungsvorrichtung!). Hierauf photometriert man mit dem Filter S<sub>47</sub> — am besten bei 5 cm Schichtdicke — gegen den Leerwert und liest aus der Eichtabelle (s. o.) den zu dem gefundenen Extinktionswert und der Einwaage gehörigen Promillewert ab.

Die Dauer der Einzelmessung von der Entnahme des Kölbdchens aus dem Wasserbad bis zur Bestimmung des Promillegehaltes beträgt bei diesem Vorgehen etwa 2—3 Minuten.

Eine gewisse Schwierigkeit bereitete zunächst die schnelle und sachgemäße Reinigung der zur Messung benutzten Küvetten. Da der Preis derselben verhältnismäßig hoch ist, mußte auf die Anschaffung einer größeren Anzahl verzichtet werden. Ein Weg zur schnellen und gründlichen Säuberung gefunden werden. Folgendes Vorgehen hat sich uns als zweckmäßig erwiesen: Wir benutzen nur zwei Küvetten, von denen die eine (Leerwert) nicht ausgewechselt wird. Die andere wird nach jeder Messung in ein neben dem Photometer aufgestelltes Gefäß entleert, daraufhin in einem anderen Gefäß mit Leitungswasser durchspült (evtl. einige Sekunden über den angeheizten Dampftopf gehalten) und danach mit Preßluft getrocknet. Auf diese Weise kann nach wenigen Sekunden die nächste Messung durchgeführt werden, ohne daß eine Beeinträchtigung der Meßergebnisse durch ungenügende Reinigung der Küvetten zu befürchten ist.

Um möglichst genaue Werte zu erhalten, empfiehlt es sich, wie bei der Original-Widmarkmethode von jeder Blutprobe 3 Kölbchen anzusetzen und die entsprechenden Alkoholwerte gesondert zu bestimmen. Als Leerwert (gegen den alle Proben photometriert werden) nimmt man zweckmäßig eine Mischung des jeweils mit 20,0 ccm Aqua dest. verdünnten Inhaltes der 3 auch bei dem Original-Widmarkverfahren verwandten Leerwert-Kölbchen. Auf folgende Punkte ist bei der photometrischen Bestimmung besonders zu achten:

1. Um exakte Werte zu erzielen, müssen die Messungen mit einem genügend empfindlichen photoelektrischen Gerät durchgeführt werden. Die Genauigkeit visueller Bestimmungen reicht u. E. für gerichtsmedizinische und wissenschaftliche Zwecke nicht aus.

2. Besonderer Wert ist auf eine exakte Abmessung der 20,0 ccm Aqua dest., die der Bichromatschwefelsäure zugefügt werden, zu legen.

3. Es empfiehlt sich, die Widmark-Kölbchen nach der Entnahme aus dem Wasserbad nicht zu lange offen stehen zu lassen, sondern das destillierte Wasser bald zuzufügen. Kontrollversuche zeigten, daß bei späterem Zufügen des Wassers die Extinktionswerte absinken und infolgedessen ein niedrigerer Alkoholspiegel vorgetäuscht wird.

4. Umgekehrt tritt bei *langem* Stehen der bereits mit Wasser verdünnten Bichromatschwefelsäure ein (allerdings sehr geringer) Anstieg der Extinktionswerte auf, weswegen man die photometrische Messung bald nach dem Auffüllen der Widmark-Kölbchen mit Aqua dest. vornehmen soll.

Veränderungen der Extinktionswerte aus dem unter 3. und 4. genannten Gründen brauchen jedoch bei der üblichen serienmäßigen Beschickung — auch einer größeren Anzahl von Körbchen mit Aqua dest. — und ebenfalls serienweisem Photometrieren nicht befürchtet zu werden. Wir erzielten dabei stets sehr gute und mit dem Original-Widmarkverfahren weitgehend übereinstimmende Resultate (Tab. 1) und glauben deshalb die Anwendung der photometrischen Methode zur Alkoholbestimmung empfehlen zu dürfen.

Tabelle 1.

|                | Orig.-Widmark-Methode | Photometrische Methode |
|----------------|-----------------------|------------------------|
| 1. Blut Fri.   | 2,26                  | 2,27                   |
| 2. Blut Schäf. | 1,56                  | 1,56                   |
| 3. Blut Mal.   | 2,74                  | 2,75                   |
| 4. Blut Gru.   | 1,84                  | 1,82                   |
| 5. Blut We.    | 0,75                  | 0,73                   |
| 6. Blut Her.   | 1,06                  | 1,01                   |
| 7. Blut Brau.  | 1,38                  | 1,35                   |
| 8. Blut Fle.   | 0,73                  | 0,72                   |
| 9. Blut Wa.    | 1,65                  | 1,68                   |
| 10. Blut Pan.  | 1,78                  | 1,76                   |
| 11. Blut Grab. | 1,42                  | 1,38                   |
| 12. Blut Wo.   | 0,80                  | 0,86                   |

## Zusammenfassung.

1. Es wird ein Verfahren beschrieben, das es ermöglicht, die entsprechend der Menge oxydabler Substanzen im Blute auftretende Farbveränderung der Bichromatschwefelsäure bei der Widmark-Methode photometrisch zu erfassen und zur Blutalkoholbestimmung zu benutzen.

2. Die beschriebene Methode hat gegenüber dem Original-Widmarkverfahren den Vorteil erheblicher Zeitsparnis und — bei Benutzung exakt arbeitender photoelektrischer Meßgeräte — größerer Genauigkeit.

3. Durch Wegfall der Titration (einschl. Titerstellung, Zufügen von Jodkalilösung usw.) und — bei Benutzung einer entsprechenden Eichtabelle — der gesamten Umrechnung ist es möglich, innerhalb von 2—3 Minuten nach der Entnahme der Widmarkkölbchen aus dem Wasserbad den Alkoholgehalt (in Promille) zu ermitteln.

## Literatur.

Grüner, O.: Die Naturwissenschaften 40, 365 (1953). — Hancke, H.: Inauguraldissertation, Frankfurt a. M. — Widmark, E. M. P.: Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung — Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung —, Neue Folge Heft 11, Urban und Schwarzenberg 1932.

Dr. med. Oskar Grüner, Frankfurt a. M.,  
Institut für gerichtl. u. soziale Medizin der Universität.

# Der chemische Nachweis von insecticiden Pflanzenschutzmitteln mit Nitrophenolstruktur (E 605 und ähnliche).

Von

J. BREINLICH.

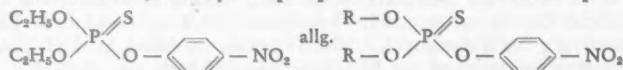
Mit 1 Textabbildung.

*(Eingegangen am 17. März 1953.)*

In den hiesigen Krankenanstalten, besonders in den Kinderkliniken, wurden im letzten Jahr wiederholt Vergiftungen mit E 605-forte und ähnlichen Insecticiden beobachtet. Als Untersuchungsmaterial diente meistens Mageninhalt oder -spülflüssigkeit, in einem Fall auch Blut. Die bisherigen Nachweisreaktionen bedürfen besonders für gerichtliche Zwecke einer Vervollständigung, da dieselben sonst nur einen Wahrscheinlichkeitschluss zulassen.

Nach der angegebenen Literatur wird der Nachweis des E 605 durch Alkalisieren des enteiweißten Filtrats evtl. unter Erwärmung geführt. Wegen der größeren Zahl ähnlich reagierender Substanzen kann dieses Verfahren nicht als qualitativer Beweis dienen, wohl aber für die quantitativie Bestimmung brauchbar erscheinen. Auch die Ergänzung dieser Reaktion, die für eine qualitative Schnellreaktion meistens angewendet wird, durch die Azofarbstoffbildung nach Reduktion der aromatischen Nitrogruppe zur Aminogruppe und Kupplung, kann gleichfalls nicht als Beweis angesehen werden (andere aromatische Amino- oder Nitrogruppen).

Das E 605, zugleich Kontaktinsecticid, Gas- und Fraßgift, ist nach G. Schrader der O,O-Diäthyl-thiophosphorsäureester des Paranitrophenols,



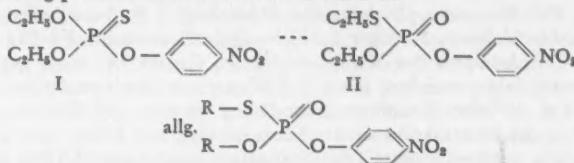
eine schwachgelblich gefärbte Flüssigkeit ohne leicht nachzuprüfende chemische bzw. physikalische Daten. Diese sind bei Schrader l. c. angegeben, sind aber für den forensischen Nachweis kleinsten und bereits veränderter Mengen wertlos, da nur wenige Untersucher eine Siedepunktbestimmung von Mikromengen im Hochvakuum durchführen können. Der exakte Nachweis muß also nach

1. Durchführung der genannten qualitativen und quantitativen Reaktionen durch die nähere
2. Identifizierung als p-Nitrophenol von scharfem Schmelzpunkt erfolgen. Dazu sollte zur Vervollständigung des Nachweises
3. die Darstellung und Prüfung auf Kontakt- und Gaswirkung eines kaum erwärmtten insecticiden Extraktes erfolgen.

## 1. Qualitative und quantitative Prüfung von p-Nitrophenolester-insecticiden wie E 605.

Bei der Ausmitung von Organen (geeignet insbesondere Mageninhalt, Blut und Urin, siehe am Ende) wird nicht nur unveränderter Thiophosphorsäureester erhalten, sondern nach dem Auftreten des Mercaptan-

geruches auch sein Isomeres und neben Lockmittel- und Lösungsvermittler bereits etwas p-Nitrophenol. Das in der Wärme entstehende isomere Umwandlungsprodukt ist nach Schrader Formel II:



Da bei der Azofarbstoffmethode — die von Averell und Norris beschrieben ist — das Spaltprodukt Nitrophenol nicht quantitativ erfaßt wird, weil das Reduktionsprodukt p-Amidophenol beim Diazotieren leicht in Hydrochinon bzw. Chinon übergeht, sollte der Messung als p-Nitrophenolnatriumfarbstoff der Vorzug gegeben werden. Nitrophenolnatrium in wäßrig-alkalischer Lösung ist nämlich sehr stabil. Die Erhitzungszeit ist bei dieser Methode, besonders wenn kurze Zeiten gewählt werden, genau einzuhalten, da sich im Alkalischen neben dem gelben E 605- bzw. Iso-E 605-Natriumfarbstoff zunehmend Nitrophenolnatrium von größerer Farbintensität bildet. (Diese größere Farbintensität als mit dem gleichbehandelten E 605 kann in den ersten Minuten bei Organfiltraten auftreten, wenn sich durch das Alter der Organe bereits freies Nitrophenol gebildet hat.) In wäßriger n/1 NaOH ist beim Erhitzen unter Rückfluß nach etwa 30 Minuten das Höchstmaß der gelben Farbe (Photometer,

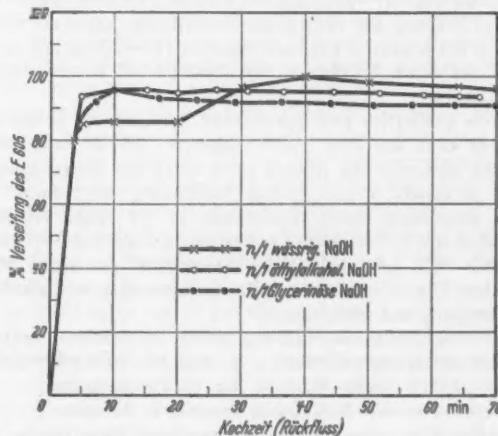


Abb. 1 (Vergl. Text).

Filter S 42) erreicht, mit glycerinöser oder äthylalkoholischer n/1 NaOH wird das Farbmaximum schon nach 10 Minuten erreicht. Man nimmt daher

die Farbmessung am besten nach 30—40minutigem Erhitzen mit wässriger Lauge vor (siehe auch Abb. 1). Folgend die qualitative und quantitative Prüfung:

Ein Teil Blut oder physiologische Flüssigkeit, z. B. 5 ccm, wird mit dem gleichen Volumen 20 %iger Trichloressigsäure enteiweißt. Bei Organen wird 1 Teil des durch den Wolf zerkleinerten Organs mit etwas gegliedertem Seesand feinst zerrrieben, mit 1 Teil Wasser zur Emulsion gerührt und mit 1 Teil 20 %iger Trichloressigsäurelösung versetzt und filtriert. Zur Anstellung der Farbreaktion werden 5 ccm des farblosen Filtrats oder einer Verdünnung mit 7—10 %iger Trichloressigsäure mit 0,3 ccm 33 %iger farbloser NaOH versetzt und gut durchgemischt ( $\frac{1}{2}$  n bis  $1\frac{1}{2}$  n).

Die Röhrchen werden nun genau 30 bis 40 Minuten in ein siedendes Wasserbad gesetzt. Danach wird sofort unter fließendem Kaltwasser abgekühlt und zum gleichen Volumen ausgefüllt, eine evtl. Trübung wird abfiltriert.

Die Messung mit Hilfe einer Eichkurve erfolgt photometrisch bei 400—420 m $\mu$ , also z. B. mit dem Filter S e 42 des Elko II von Zeiß-Opton bei geeigneter Schichtdicke. — Es ist wichtig, als Eichsubstanz nicht p-Nitrophenol zu verwenden, sondern die Handelsware von E 605, Mintacol usw. Die E 650-forte-Handelsware hat nach einer mündlichen Mitteilung des Bayer-Pflanzenschutzbüros Hannover 47 % insecticidene Nitrophenolester. Die Störung durch die scheinbar stabilen Lockstoffe und Lösungsvermittler werden durch die photometrische Messung so wieder größtenteils ausgemerzt. Verluste an Nitrophenol hierbei durch Oxydation sind nach einem Verseifungsversuch mit mehreren Gramm E 605-forte, Gewinnung und Wägung der Nitrophenolkristallisate, kaum zu verzeichnen. Ebenso treten bei kleinen E 605-forte-Mengen (10—20 mg auf 20 ccm n/1-Lauge) Verluste durch Oxydation von Nitrophenol binnen einer Stunde nicht auf (Abb. 1).

Als weitere qualitative und quantitative Reaktion auf E 605 und seine Isoverbindung kann aus dem trichloressigsauren Filtrat nach Zusatz von Salzsäure und Zinkfeile und Kochen im langhalsigen Reagenzglas Amino-(Iso) E 605 hergestellt werden. Diese Verbindung wird dann, wie z. B. von Kaiser empfohlen, durch Nitritzusatz in der Kälte diazotiert, der NO<sub>2</sub>-Überschuß mit Sulfaminsäure weggenommen und mit N-(1-naphthyl)-Aethylendiamin HCl gekuppelt und photometrisch gemessen. Man kann auch nach dem Diazotieren ohne Sulfaminsäurezusatz mit alkohol. Thy-mollösung kuppeln und alkalisieren.

Da die Nitrophenolnatriumfärbung leichter zu erhalten, außerdem die deutsche Handelsware nitrophenolfrei ist und alle Nitrophenolkörper erfaßt werden, ist m. E. dieser Methode der Vorzug zu geben.

Als qualitative weitere Reaktionen kommen in Betracht:  
Freies Nitrophenol ist nicht vorhanden, wenn beim Versetzen des Trichloressigsäurefiltrats mit Lauge bis zur schwach alkalischen Reaktion keine Gelbfärbung in der Kälte eintritt.

Beim Aufkochen des (bei Konzentrationen von mind. 10 mg%) schwach trüben Trichloressigsäurefiltrats nach Zugabe von Salz- oder Salpeter-

säure tritt stark milchige Trübung ein und Merkaptangeruch auf. Beim sofortigen Abkühlen dieser mineralsauren Lösung wird die Trübung geringer oder verschwindet ganz. Nach dem Kochen des trüben Trichloressigsäurefiltrats mit Salpetersäure-Perhydrol, Wegkochen des  $H_2O_2$  wird mit Molybdat positive Phosphat- ggf. auch Sulfatreaktion erhalten. Besser werden diese 2 Reaktionen jedoch nach Ätherextraktion, also z. B. mit dem unter 3. genannten Extrakt zur biologischen Prüfung nach Oxydation mit  $HNO_3-H_2O_2$  und mit  $FeCl_3-H_2O_2$  für Sulfat erhalten. Bei genügender Extraktmenge können dann auch nach Reckendorfer Schwefel und Phosphat und die Alkoxygruppen nach Zeisel bestimmt werden.

## 2. Chemischer Nachweis von Nitrophenolinsecticiden aus Mageninhalt als p-Nitrophenol.

Das trübe Trichloressigsäurefiltrat wird mit Äther 2- bis 3mal ausgeküttelt und dieser bei etwa  $50^\circ$  abgedunstet. Der hellgelbe noch ätherhaltige Rückstand wird mit 2 n weingeistiger Natronlauge in ein weites kurzes (Schliff)reagensglas gespült und nach dem Dichten (Schliff oder Gummi) 4 Stunden am Rückflußküller erhitzt. Dann wird nach Zugabe von etwas reinster Merckscher Kohle eine viertel bis halbe Stunde Wasserdampf durchgeblasen. Hierbei wird das Volumen im Gläschen durch seinerseitiges Erhitzen um etwa  $\frac{1}{3}$  vermindert. Es wird kochend heiß von der Kohle abfiltriert, ggf. noch etwas nach dem Nachspülen auf dem Wasserbad eingeelegt und zur Kristallisation beiseite gestellt. Das ausgeschiedene orangegelbe Nitrophenolnatrium wird abgesaugt, ein- bis zweimal mit wenig 2 n-weingeistiger Lauge gewaschen, nach dem Wechsel der Vorlage in wenig heißem Wasser gelöst und nach dem Ansäuern mit Salzsäure sofort mit Äther ausgeschüttelt. — Bei sehr geringen Nitrophenolmengen kann ohne Nitrophenolnatriumkristallisation nach dem Ansäuern des Kohlefiltrats direkt mit Äther ausgeschüttelt werden. — Die nach dem Abdunsten des Äthers zurückbleibenden Nitrophenolkristalle werden, wenn dieselben nicht ölig sind, mit glattem Filterpapier abgepreßt und der Schmelzpunkt, nötigenfalls nach Sublimation aus dem Hohlschliffobjektträger, bestimmt ( $113^\circ$  im Mikroschmelzpunktsapparat). So wurde aus etwa 10 g Mageninhalt des unten gen. Kindes S. noch 20 Tage nach dem Tode Nitrophenol als Beweis für die Vergiftung mit E 605-forte gewonnen.

Der Versuch der Gewinnung des Benzoyl-p-Nitrophenols durch Verseifen von E 605-forte mit 2 n-wäßriger Lauge unter Zuträufeln von Benzoylchlorid ergab nach 3 Stunden Versuchsdauer beim Eingießen in Schnee kein kristallines Produkt. Die Benzoylierung gelingt aber mit dem isolierten Nitrophenolnatrium oder Nitrophenol in wenig konzentrierter Lauge unter Zugabe von Benzoylchlorid nach kurzem Erhitzen. Das dabei erhaltenen weiße kristalline Benzoyl-p-Nitrophenol wird auf dem Filter mit Wasser gewaschen, bis die Gelbfärbung des Filtrats verschwindet. Der Schmelzpunkt des Benzoyl-p-Nitrophenols im Mikroschmelzpunktsapparat liegt nach dem Trocknen und evtl. Umsublimieren oder Umkristallisieren bei  $142/41^\circ$ , nachdem bei  $130^\circ$  reichlich tropfenförmige Sublimation ein-

tritt. Im allgemeinen wird man sich mit der Gewinnung des Nitrophenols begnügen können, da dieses sich leicht gewinnen und charakterisieren lässt.

Im Bedarfsfalle wird man bei wahrscheinlicher Anwesenheit anderer Nitrokörper wie o-Nitrophenolderivat oder Dintro-o-kresol, die als Pflanzenschutzmittel gebräuchlich sind, zur quantitativen Bestimmung Wägung oder Kolorimetrie des über die Natriumverbindung isolierten p-Nitrophenols vornehmen. Diese störenden Verbindungen können durch Wasserdampfdestillation entfernt werden.

### 3. Gewinnung eines insecticiden Extraktes.

Der unter 1. genannte trichloressigsäure Auszug eignet sich nicht zur Gewinnung eines insecticiden Extraktes, da Trichloressigsäure in den üblichen Lösungsmitteln wie Äther und Petroläther löslich ist. Die Wegnahme der Trichloressigsäure durch Schütteln des Ätherauszuges mit  $\text{CaCO}_3$  gelingt gleichfalls nicht, da auch das Calciumsalz in Äther löslich ist. Daher wird zur Wolframat-Enteiweißung ein Teil Mageninhalt oder Blut — ggf. mit Seesand verrieben — mit 2—4 Teilen Wasser verdünnt, mäßig alkaliert und je nach Eiweißgehalt mit 0,4 bis 0,6 Teilen Natrium-wolframat 10 %ig 5 Minuten geschüttelt. Dann wird sogleich mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und abgesaugt. Nun wird zweimal mit etwa 2 und 1 Teil Narkoseäther ausgeschüttelt. Die klare ätherische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther im Vakuumexsikkator bei Zimmertemperatur abgedunstet. — Als geeignetes Versuchsobjekt dienen Stubenfliegen oder Fleischfliegen (Brummer), die in einem genügend großen Glasbehälter wiederholterweise über den Rückstand laufen gelassen werden, wobei bei den Fliegen auch die Atemwirkung hinzukommt.

Im biologischen Versuch im unten erläuterten Todesfall wurde nach dem Ausfall der photometrischen Bestimmung als Nitrophenolnatriumfarbstoff die 0,35 und 0,17 mg entsprechende Menge wässriges Magensaftfiltrat Mäusen unter die Rückenhaut gespritzt. Die Mäuse waren aber kaum dadurch in ihrem Wohlbefinden beeinträchtigt. Danach ist der Giftstoff einige Tage nach der menschlichen Körperpassage sicherlich durch Isomerisierung verändert. Den Angaben von Wirth und Hecht zufolge müssten für die 20 g schwere Maus die 0,2 mg E 605-forte entsprechende Menge als mittl. Dos. let. wirken. Die Toxizität des isomeren E 605, das fast noch die gleiche insecticide Wirkung aufweist, liegt nach den Angaben in der Monographie von Schrader erst bei 1 mg/kg Maus subkutan.

Gelegentlich einer tödlichen E 605-forte-Vergiftung (Kleinkind S.) war es möglich, nach dem angeführten Arbeitsgang den Gehalt einzelner geeigneter erscheinender Organe an E 605 bzw. p-Nitrophenolkörpern zu bestimmen. Hierbei wurde die quantitative Bestimmung in den Organen aus dem Trichloressigsäurefiltrat vorgenommen.

Nach Vornahme der genannten qualitativen Prüfungen wurde die mit dem trichloressigsäureentweißten Filtrat nach Zugabe starker NaOH auftretende Gelbfärbung quantitativ mit dem lichtelektrischen Photometer ausgewertet. Nach Aufstellung einer Eichkurve mit E 605-forte „Bayer“, wobei genauso aufgearbeitet wurde, ergab sich ein Gehalt von 1,7 mg% E 605-forte im Herzblut (gerade Kurve, Beersches Gesetz gilt).

Die Diazofarbstoffbildung, die mit Thymol als Kupplungskomponente angestellt wurde, verlief mit dem reduzierten Filtrat positiv. Der nächst-

hohe Gehalt wurde im Urin nach dem gleichen Verfahren mit NaOH zu 1,2 mg% E 605-forte gefunden. Auch die Diazofarbstoffbildung mit Thymol im reduzierten Filtrat verlief positiv. Die Diazoreaktion im Urin (Bilirubin, aromat. Amine usw.) nach Merck Klin. Untersuchungsmethoden 1951 war vor und nach Reduktion (ZnHCl) gleich und mäßig positiv (rotbraun). Über die Gehalte der einzelnen Organe an E 605-forte nach dem im allgemeinen Teil genannten Nitrophenolnatriumverfahren gibt die folgende Aufstellung Aufschluß:

| Organ       | Gehalt an E 605 forte durch photometrische Messung der Gelbfärbung mit NaOH (Nitrophenolnatriumfarbstoff) im Elko II von Zeiß-Filter S 42 E. |
|-------------|--|
| Herzblut    | 1,7 mg %   |
| Mageninhalt | 70 mg %  |
| Urin        | 1,2 mg %   |
| Milz        | 0,9 mg %   |
| Gehirn      | 0,38 mg %  |
| Nieren      | 0,33 mg %  |
| Leber       | 0,96 mg %  |
| Lunge       | 0,93 mg % (möglicherweise höher als sonst wegen Aspiration!)   |

In dem Trichloressigsäurefiltrat des Mageninhaltes, das durch höheren E 605-Gehalt stark trübe war, konnte als gelbe Färbung die Azofarbstoffbildung mit Thymol erhalten werden.

Bei Gehirn und Nieren verlief die Azofarbstoffbildung nicht mehr eindeutig, wohl aber bei Leber und Lunge. —

Der Versuch der Reingewinnung des Insekticids aus bei Zimmertemperatur im Vakuumexsikkator entwässertem Mageninhalt durch Ätherextraktion im Soxhlet führte zu einem stark mit Fett verunreinigten und im Fliegenversuch wegen der Erhitzung beim Abdestillieren nicht sehr wirksamen Präparat. Stubenfliegen, die mit dem so gewonnenen Präparat kurz in Berührung kamen und alsbald in eine saubere Petrischale überführt wurden, starben erst nach 1 bis 2 Stunden. Als starkes Kontaktgift wirkte jedoch ein nach 3. aus dem Magensaftfiltrat gewonnener Extrakt. Es wurden so 0,5% eines hellgelblichen dickflüssigen Rückstandes erhalten, der mentholähnlich aromatisch und ähnlich wie E 605-forte roch. — Eine nur einmal über dieses Extrakt gelaufene und sofort in Freiheit gebrachte große Fleischfliege (Brummer) war alsbald betäubt (Rückenlage) und in 2—5 Minuten tot. — Da bei der Farbmessung mit NaOH wesentlich weniger E 605-forte als nach 3. gefunden wurde und hier der Geruch des Rückstandes wesentlich stärker als der des Originalpräparates war, bestand der Rückstand mehr aus den beigegebenen Lösungs- oder Lockmitteln des Ausgangspräparates, die im Magen nicht so schnell aufgenommen wurden als der eigentliche p-Nitrophenol-diäthylthiophosphorsäureester.

Aus dem insecticid wirksamen Auszug wurde, wie oben angegeben nach Oxydation mit Salpetersäure-Perhydrol, Sulfat als  $\text{BaSO}_4$  und Phosphat als Molybdatkomplex nachgewiesen.

Ein Versuch, die Äthylkomponente des E 605 als Alkohol im Blut nach *Widmark* — auch nach Zusatz von Lauge zum Blut — nachzuweisen, führte zu keinem ausreichenden Wert, ein solcher war nach der rechnerischen Prüfung auch aus der Isoverbindung kaum zu erwarten.

#### Zusammenfassung.

An Hand einer tödlichen E 605-Vergiftung wurde ein möglichst sicherer Analysengang für Nitrophenolinsektizide ausgearbeitet, indem zu den bekannten Methoden der Azo- und Nitrophenolnatriumfarbstoffbildung die Darstellung von p-Nitrophenol und eines kontaktinsektizid wirksamen Extraktes hinzugefügt werden. Hierbei wurde E 605 bzw. sein Abwandlungsprodukt in allen geprüften Organen gefunden. Für eine qualitative u. ev. quantitative Prüfung kommen neben Mageninhalt auch noch Blut und Urin in Betracht, die ja vom lebenden Patienten leicht erhalten werden können.

#### Literatur.

*Averell, P. R. und M. V. Norris:* Estimation of small amounts of O,O-diethyl-O-p-Nitrophenyl-thiophosphate. *Anal. Chemistry* 20, 753 (1948). — *Hecht, G., u. W. Wirth:* Zur Pharmakologie der Phosphorsäureester, *Arch. exper. Pathol. u. Pharmakol.* 211, 264—277. — *Kaiser, H.:* Die toxikolog. Bedeutung von organischen Phosphorverbindungen. *Pharm. Zeitung* 1951, 618. — *Reckendorfer, P.:* Ein Beitrag zur Analytik der Phosphorsäureester. *Pflanzenschutzberichte* 5, 287—295 (1950) ref. C 1951, II, 1197. — *Schrader, G.:* Die Entwicklung neuer Insekticide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen. Monographie, Verlag Chemie, Weinheim, Bergstr. 1952. — *Schwerd und Schmidt:* Schnellreaktion im Blut zum Nachweis von Vergiftungen mit E 605. *D. Med. Wschr.* 1952, 372.

Dr. J. Breinlich, Braunschweig, Celler Str. 38.

#### D. 10.

Aus dem Bundesgesundheitsamt, *Max von Pettenkofer-Institut*,  
Abt. für Physiologie u. Pharmakologie, Berlin-Dahlem.

### Zur Frage der Allgemeinwirkung thioglykolsäurehaltiger Dauerwellmittel.

Von  
CLAUS KLOTZSCHE.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Juni 1953.)

#### I.

Die kalte Dauerwelle auf Thioglykolsäurebasis hat sich in den Nachkriegsjahren nicht nur in Deutschland immer mehr durchgesetzt. Ebenso wie bei der Einführung der heißen Dauerwelle nach dem ersten Weltkrieg sind die Meinungen über die gesundheitlichen Schädigungsmöglichkeiten geteilt und reichen von einer weitgehenden Ablehnung dieser Kaltwelle bis zur ungeteilten Zustimmung.

Von Seiten der Herstellerfirmen werden ausgedehnte Statistiken ins Feld geführt, die die praktische Unschädlichkeit beweisen sollen. Die umfangreichsten dieser statistischen Erhebungen liegen aus Amerika vor, von wo die Kaltwelle auf Thioglykolsäurebasis ihren Ausgang genommen hat. Nach eigener Kenntnis können vorübergehende Haut- und Haarveränderungen doch häufiger auftreten, als solche Statistiken vermuten lassen. Gelegentlich einer gutachtlchen Stellungnahme unseres Institutes zu gehäuft auftretenden Schädigungen durch Kaltwelle in einem Friseurgeschäft ergab sich, daß von acht Frauen nur 2 Strafanzeige gestellt hatten. Ohne diese Strafanzeige wären die Schädigungen bei den anderen sechs Frauen nicht bekannt geworden. Ein wohl zutreffenderes Bild als die Statistiken der Herstellerfirmen vermitteln die eingehenden Untersuchungen von *Behrmann* in USA, der 1200 normale und hautkrank Personen untersucht hat. Ein Teil von ihnen war noch niemals, ein anderer dagegen schon längere Zeit mit Kaltwellflüssigkeiten in Berührung gekommen. Nach 1—20 Kaltwellbehandlungen zeigten von 174 Frauen 29 Excoriationen und seborrhoische Dermatitis. Von den 441 Personen mit längerem Kontakt wurden 226 ein gehenden klinischen und klinisch-chemischen Untersuchungen unterzogen. Auffallend war die Erhöhung der Prothrombinzeit bei 10 Personen, 9 von diesen wurden eingehender untersucht, ohne daß andere pathologische Veränderungen festgestellt wurden, so daß *Behrmann* diese Erhöhung als spontane Erscheinung betrachtet. Er kommt zu dem Schluß, daß die von ihm verwendete Kaltwellflüssigkeit zwar für den allgemeinen Gebrauch als geeignet gelten kann, daß aber eine gewisse Anzahl von Frauen mit Hautirritationen reagiert und daß die wenn auch geringe Möglichkeit einer Sensibilisierung besteht.

Von bedenklicheren Schädigungen berichtet *Cotter*. An Hand von fünf ausgewählten Fällen beschreibt er schwere allergische Reaktionen, die sich hauptsächlich an Haut und Schleimhaut manifestierten und mit Blutbild- und Leberschädigungen verbunden waren. Besonders Menschen mit Anämie und allergischer Diätthese sollen heftig reagieren, aber auch solche, die häufig Enthaarungsscrems benutzen, die ein HS-Radikal enthalten.

England und Frankreich waren in Europa die ersten Staaten, in denen die Kaltwelle von USA aus Eingang fand. Bereits 1949 wies *Harri* in Frankreich auf die Gefahren der kalten Dauerwelle hin. Als Gesundheitsstörungen zählte er auf: Austrocknen und Brüchigwerden der Haare, Haarausfall und -wachstumsstörungen, auf der Kopf- und Gesichtshaut und an den Händen der Friseuren Rötungen und Jucken, Trockenheitsgefühl, Abschilferung, ekzematische Dermatiden und Nagelstörungen. Bei wiederholter Anwendung weist er genau wie *Cotter* auf die Gefahr allergischer Reaktionen hin. An allgemeinen Vergiftungsscheinungen berichtet er von Blutarmut, Leukocyten- und Thrombocytenverminderung, Abmagerung, Nervosität und gastrointestinalen Erscheinungen. Ähnliche Erscheinungen hat *v. d. Burg* bei einer 22jährigen Friseuse gesehen, die 12 Monate mit einem Thioglykolsäure-Präparat gearbeitet hatte.

Seit etwa 1948 hat sich auch in Deutschland die Kaltwelle eingebürgert. In neuester Zeit beginnt auch die sogenannte „Heimkaltwelle“ Bedeutung zu erlangen. Nach *Mühlens* schätzt man den Verbrauch an Kaltwellösungen im Bundesgebiet auf 500 000 Packungen pro Monat (1952), da etwa die gleiche Zahl von Heiß- und Lauwellen gefertigt wird, trägt jede zweite Frau ihr Haar kaltgewellt.

Von den zahlreichen deutschen Veröffentlichungen zur Frage der Verträglichkeit und Toxikologie der Dauerwellmittel auf Thioglykolsäurebasis sollen nur einige erwähnt werden, aus denen weitere Literatur entnommen werden kann. Nach *Vonkennel* kann es bereits nach der 2. Behandlung zu allergischen Reaktionen kommen. Als Berufskrankheit können bei Friseuren Erytheme, Dermatiden, Ekzeme Nagelzerstörungen und Nesselsucht auftreten. *Vonkennel* rät, bei Frauen mit seborrhoischem Ekzem und Psoriasis keine Kaltwelle anzulegen, da es zu Exazerbationen kommen kann. *Barth* beschreibt eine Myasthenie bei einer 36jährigen Patientin nach einer Kaltwelle auf Thioglykolsäurebasis. *Bruder* beobachtete neben mehreren dyshydrosiformen Handekzemen bei Friseuren einen Fall von Trichorrhexis nach Anwendung eines Kaltdauerwellmittels. *Mayr* berichtet von einer Alopecia maligna nach Kaltwelle bei einem 13jährigen Mädchen. Wenn bei diesem

Fall noch andere Momente mitspielen mögen, so sollte er trotzdem eine Warnung sein, die Anwendung von thioglykollhaltigen Dauerwellmitteln bei Kindern zu unterlassen. Auch unter den uns bekannt gewordenen Schädigungen befindet sich ein 15jähriges Mädchen, das mit starkem Jucken und Schorfbildung auf der Kopfhaut reagierte. Genau wie in dem von Mayr mitgeteiltem Fall hatte die erste Wellung nicht gehalten, so daß unverständlicher Weise trotz der starken Nebenerscheinungen nach 12 Tagen eine erneute Dauerwelle angelegt wurde, die zu noch stärkeren Reaktionen der Kopfhaut führte und auch das Haar in Mitleidenschaft zog. Ein kräftiges Brennen und Jucken tritt nach Angaben der Literatur und eigenen Erhebungen besonders dann ein, wenn vor der Wellung das Haar gewaschen worden ist und durch das kräfte Massieren und Frottierne kleiner Hautläsionen entstanden sind. Abgesehen von dem subjektiven Unbehagen besteht die Gefahr einer gesteigerten perkutanen Resorption der Well- und Hilfsflüssigkeiten und ihrer Folgen. Eine der Wellung unmittelbar vorhergehende Kopfwäsche sollte daher vermieden und besser einige Tage vorher vorgenommen werden.

An Hand von Hautproben und Tierversuchen ist die Frage der Toxizität der Kaltdauerwellmittel vielfach diskutiert worden. Polemann fand bei Epikutaproben mit einer 8%igen Ammoniumthioglykolatlösung an 115 hautgesunden Personen in 1% der Fälle und Beck mit einer 6%igen Lösung bei 3% von 120 Personen positive Epikutaproben. Mühlens hat 15 Hautreizungen und 38 Haarveränderungen leichten Grades bei einer Produktion von 1 000 000 Kaltwellen einer Herstellerfirma gesehen, das sind 0,0015% Hautreizungen und 0,004% Haarveränderungen. Nach seiner Meinung sind ein Teil der Schädigungen durch Alkaliumüberempfindlichkeit bedingt. An acht weißen Mäusen, die vier Wochen lang mit einem Handelspräparat völlig durchnäßt wurden, konnte er während und nach der Behandlung keine pathologischen Befunde erheben. Das einzige Tage nach Versuchsbeginn auffallende Fell wuchs nach Abschluß der Versuche in wenigen Tagen wieder nach.

## II.

Wir selbst hatten uns vor einiger Zeit gutachtlich zu einem Heimwellpräparat zu äußern. Die Kaltwellflüssigkeit bestand aus einer 5,5-prozentigen Ammoniumthioglykolatlösung von pH 8,5, als Oxydationsmittel enthielt die Packung Kaliumbromat. Um festzustellen, wo bei der Anwendung Schadensmöglichkeiten liegen, wurde bei unseren Tierversuchen die Dosierung der Kaltwellflüssigkeit höher gewählt und die Anwendung erfolgte auch öfter als beim bestimmungsgemäßen Gebrauch. Die sonstigen Vorschriften wurden aber bei einem Teil der Versuche genau eingehalten. Als Versuchstiere dienten 150—250 g schwere weiße Ratten beiderlei Geschlechts. Die Versuche erstreckten sich bei täglicher Applikation über 12 Tage. Behandelt wurde jeweils eine 6—7 cm<sup>2</sup> große Stelle der Rückenhaut. Zur Anwendung kam hierbei 1,5—2 ccm Kaltwellflüssigkeit, entsprechend 83—110 mg Ammoniumthioglykolat. Das Oxydationsmittel (KBrO<sub>3</sub>)<sup>1)</sup> wurde nach Vorschrift hergestellt (16 g Inhalt des Beutels auf 500 ccm warmes Leitungswasser).

<sup>1)</sup> Kaliumbromat als Oxydationsmittel für Heimkaltwellpräparate hat schon verschiedentlich zu Vergiftungen geführt. So berichten W. A. Parker und J. R. Barr im Brit. Med. J. (1951, S. 1363) über eine Vergiftung bei einem 3jährigen Jungen, der eine Lösung mit etwa 4 g KBrO<sub>3</sub> trank. Im Journ. of the Americ. Med. Assoc. 1952/149/959 findet sich eine Mitteilung über die Vergiftung von 3 Kindern im Alter von 13, 11 und 4 Jahren, die tödlich endete und der Mutter, die eine geringere Dosis überstand. Auch in diesem Falle war das Kaliumbromat als Oxydationsmittel in einer Heimkaltwellpackung enthalten gewesen.

Zunächst wurde die Kaltwellflüssigkeit allein geprüft. Bei Aufbringen auf die nicht enthaarte Haut an 12 aufeinanderfolgenden Tagen trat nur bei einem von 2 Tieren an der behandelten Stelle Enthaarung auf; 4 Tage nach Abschluß des Versuches begann das Haar wieder zu wachsen, nach weiteren 14 Tagen war das Haarkleid wieder dicht.

Bei 9 Tieren wurde die Kaltwellflüssigkeit an 12 aufeinanderfolgenden Tagen auf die 2 Tage vorher mechanisch enthaarte Haut gebracht. Ein Tier fiel nach 3 Tagen durch Tod aus. Nach 3—4 Tagen traten bei 3 Tieren nässende, bei 2 Tieren trockene Hautveränderungen auf, 3 Tiere zeigten keinerlei örtliche Schädigung.

Kaltwellflüssigkeit und Oxydationsmittel wurde bei 4 Tieren an 12 aufeinanderfolgenden Tagen wie folgt angewendet: Auftragen der Kaltwellflüssigkeit auf die enthaarte Rückenhaut, nach 2½ Stunden Anwendung des Oxydationsmittels, nach weiteren 20 Minuten sorgfältiges Abwaschen der Behandlungsstelle mit lauwarmem Wasser. Nur bei 2 Tieren traten an der Behandlungsstelle geringe trockene Hautveränderungen auf. Ein Tier davon starb, es war tragend. Ein zweites Tier, ohne Hautveränderungen, starb am 4. Tag.

Die zwei eingegangenen Tiere wiesen bei der Sektion makroskopisch keine Veränderungen auf. Mikroskopisch zeigten die Lebern eine zentrale Fetteinlagerung, in den Nieren fielen Blutungen in die Glomeruli auf. Ob der Tod auf die wiederholte Kaltwellprozedur zurückzuführen war, konnte im Rahmen eines solchen orientierenden Versuchs nicht geklärt werden.

Bei allen Tieren, die mit der Kaltwellflüssigkeit behandelt worden waren, verschwanden im Blutbild regelmäßig die Monocyten, um nach Absetzen der Behandlung allmählich wieder zu erscheinen. Das übrige Blutbild zeigte keine Besonderheiten. Dieser Befund erschien uns wichtig genug, um ihn weiter zu verfolgen.

Von Kongorot ist bekannt, daß die gerinnungsfördernde Wirkung mit einem Anstieg der Blutplättchen, des Fibrinogens und der Monocyten einhergeht (*L. Brauer*). Die Gleichartigkeit der Reaktion dieser drei Blutbestandteile veranlaßte uns, das Verhalten aller drei unter Einwirkung von Thioglykolsäure zu verfolgen. Um für die Untersuchungen die notwendigen Serumengen zu erhalten, wurden für die weiteren Versuche Kaninchen verwendet.

Die Tiere wurden auf dem Rücken enthaart, auf diese etwa handtellergroße Fläche wurden 10 Tage lang jeweils 3 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeiten gerieben. Die Untersuchungen wurden mit einem handelsüblichen Dauerwellmittel durchgeführt, dessen Zusammensetzung mit 8,11 g Thioglykolsäure in 100 ml und 42 ml 25 %/iges Ammoniak in Liter angegeben wurde, das  $P_{tr}$  betrug 9,3. Außerdem wurden sowohl reine Thioglykolsäure (Merck) als auch 25 %iges Ammoniak in den gleichen Konzentrationen angewendet, die in dem Fertigpräparat angegeben worden waren. Für jede der drei Proben wurden 3 Kaninchen verwendet. Untersucht wurde das Verhalten der Erythrocyten, der Thrombocyten, des Plasmainweißes, des Fibrinogens und des Gewichtes. Außerdem wurde das Differenzialblutbild und der Urin laufend kontrolliert. Das Fibrinogen wurde im Oxalatplasma durch überschüssiges Calcium als Fibrin gefällt, nach *Kjeldahl* verascht und aus dem Stickstoffgehalt berechnet, das Plasmaprotein nach der Zylindermethode (*Bonsmann*) bestimmt.

Die Monocyten, deren Verschwinden bei den Rattenversuchen der Anlaß zu diesen weiteren Untersuchungen waren, zeigten bei allen Kaninchen dieser drei Gruppen kein charakteristisches Verhalten. Ihre Zahl schwankte unabhängig von der Behandlung, teilweise verschwanden sie, teilweise erhöhte sich ihre Zahl. Die Thrombocyten sanken bei den mit dem Handelspräparat eingeriebenen Kaninchen anfangs etwas ab, stiegen aber noch während der Behandlung wieder an und erreichten bzw. übertrafen die Ausgangswerte kurze Zeit nach Abschluß der Versuche. Bei den Tieren, die mit Thioglykolsäure und Ammoniak eingerieben wurden, läßt das Verhalten der Thrombocyten überhaupt keinen Zusammenhang mit der Behandlung erkennen. Trotzdem die Thrombocyten in Doppel- bzw. Dreifachzählungen bestimmt wurden, möchten wir bei der relativ großen Fehlerbreite dieser Bestimmungsmethode das anfängliche Absinken der Zahlen der ersten Gruppe nicht auf die Behandlung mit dem Handelspräparat zurückführen. Das Differentialblutbild ist bei allen Tieren auch während der Behandlung unauffällig, ergibt vor allen Dingen auch keinen Hinweis für eine Schädigung der Granulocyten. Alle Tiere nehmen während der ganzen Zeit gut an Gewicht zu.

Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten des Fibrinogens, das im Zusammenhang mit dem Plasmaprotein besprochen werden soll. Es sinkt in allen drei Gruppen bei allen Tieren mehr oder weniger ab. Ganz besonders eindrucksvoll ist diese Erscheinung bei dem Handelspräparat. Im Lauf der Behandlung sinkt der Fibrinogengehalt des Plasmas bei den drei Tieren dieser Gruppe auf 37,6 %, 44,5 % und 37,1 % des Ausgangswertes ab, d. h. rund um  $\frac{2}{3}$  der ursprünglichen Menge. Geringer ist die Senkung bei Thioglykolsäure allein, bei der die entsprechenden Zahlen

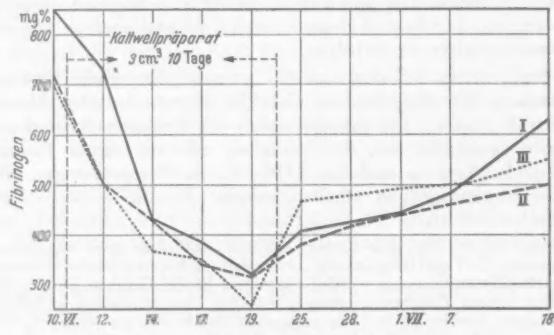


Abb. 1. [Kurve 1.]

73,8 %, 78,5 % und 81,3 % betragen, etwas größer beim Ammoniak, nämlich 60 %, 75 % und 64,9 %. Über den zeitlichen Verlauf geben die Kurven 1, 2 und 3 nähere Auskunft.

Nach Absetzen der Behandlung steigt das Fibrinogen wieder an und erreicht in Kurve 2 und 3 schnell wieder den Ausgangswert. Da weder

Thioglykolsäure noch Ammoniak allein bei gleicher Dosierung die erhebliche Senkung des Handelspräparates, das beide gemeinsam enthält, zu erzielen vermögen, liegt es nahe, an eine Addition der Wirkung beider zu denken.

Eine andere Frage ist die nach dem Zustandekommen dieser Fibrinogenopenie. Eine einfache Wasserverschiebung kann man ausschließen, wenn

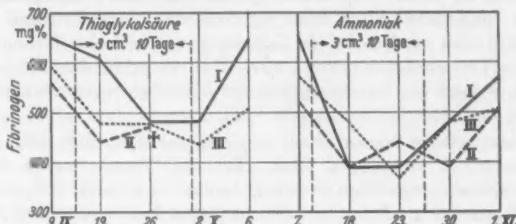


Abb. 2. [Kurve 2.]

Abb. 3. [Kurve 3.]

man gleichzeitig die Erythrocytenzahlen und das Verhalten des Plasma-proteines heranzieht. Beide zeigen in keiner Gruppe ein dem Fibrinogen gleichlaufendes Verhalten. Das Plasmainweiß vermindert sich etwa um die Menge des absinkenden Fibrinogens. Es handelt sich also um einen echten Plasmainweißverlust, der durch den Fibrinogenanteil hervorgerufen wird (Tabelle I).

Tabelle 1.

| Dauerwellpräparat: |  |        |         |         |         |        |              |
|--------------------|--|--------|---------|---------|---------|--------|--------------|
| Eingerieben:       | 11., 12., 13., 14., 15., 17., 18., 19., 20., 21. 6.  | 10. 6. | 12. 6.  | 14. 6.  | 17. 6.  | 19. 6. | 25. 6. 1. 7. |
| Untersuchung:      |  | —      | —       | —       | —       | —      | —            |
| Plasmaprot.:       | 6,6  | 6,6    | 6,5     | —       | 6,2     | —      | 6,2 g/%      |
| Fibrinogen:        | 0,850  | 0,730  | 0,430   | 0,385   | 0,320   | 0,410  | 0,44 g/%     |
| Thioglykolsäure:   |  |        |         |         |         |        |              |
| Eingerieben:       | 16., 17., 18., 20., 22., 23., 24., 25., 26. 9.       | 9. 9.  | 19. 9.  | 26. 9.  | 2. 10.  | 6. 10. |              |
| Untersuchung:      |  | —      | —       | —       | —       | —      | —            |
| Plasmaprot.:       | 6,5  | 6,5    | 6,4     | 6,4     | 6,4     | 6,65   | g/%          |
| Fibrinogen:        | 0,650  | 0,610  | 0,480   | 0,480   | 0,480   | 0,650  | g/%          |
| Ammoniak:          |  |        |         |         |         |        |              |
| Eingerieben:       | 14., 15., 16., 17., 18., 19., 21., 22., 23., 24. 10. | 7. 10. | 16. 10. | 23. 10. | 30. 10. | 4. 11. |              |
| Untersuchung:      |  | —      | —       | —       | —       | —      | —            |
| Plasmaprot.:       | 6,25   | 6,10   | 5,9     | 6,2     | 5,9     | 5,9    | g/%          |
| Fibrinogen:        | 0,572  | 0,440  | 0,370   | 0,480   | 0,480   | 0,510  | g/%          |

Das Fibrinogen wird nach der herrschenden Meinung hauptsächlich in der Leber gebildet, andere Bildungsstätten haben nur nebensächliche Bedeutung. Nach *de Nicola* soll die Nachschubdauer des Fibrinogens 10 bis 20 Min. betragen, die Verweildauer im Kreislauf wahrscheinlich 2—4 Tage. Es wäre denkbar, daß durch Thioglykolsäure und Ammoniak und im

stärkeren Maße durch eine Kombination beider der Neubildung des Fibrinogens gestört wird und nicht mehr Schritt halten kann mit der physiologischen Abnutzung. Da die Leber die Hauptbildungsstätte des Fibrinogens ist, liegt es nahe, eine Leberschädigung als Grund für die Fibrinogenopenie anzunehmen. Wenn trotz der hohen Dosen diese Schädigung reversibel ist, so dürfte der Grund in der Kürze der Anwendungszeit zu suchen sein. Dafür spricht auch, daß histologische Untersuchungen von Leberschnitten keine pathologischen Veränderungen ergaben. Erwähnt soll noch werden, daß die Gerinnungszeit bei allen Tieren während der ganzen Versuchsdauer normal war. Das entspricht den klinischen Erfahrungen, wonach die Gerinnungszeit erst bei Fibrinogenwerten von 10 % der Norm und darunter verlängert wird.

Die Haut unserer Versuchstiere reagierte auf diese Behandlung an der Applikationsstelle verschieden stark. Bei den Tieren, welche mit dem Handelspräparat eingerieben wurden, bildete sich vom 3. Tage an ein blutig-borkiger Belag. Bei jedem Neuaufrütteln kam es zu punktförmigen Hautblutungen, die im Laufe der Zeit konfluieren und eine undurchdringliche Borke bildeten. Die Auftragungsstelle mußte am 5. Tag im weiteren Umkreis enthaart werden, da diese feste Borke keine Flüssigkeit mehr aufnahm. Auch an diesen neu rasierten Stellen kam es von punktförmigen Blutungen zur Borkenbildung. Nach Abschluß der Behandlung demarkierte sich dieser Belag und stieß sich nach etwa 12 Tagen ab. Die darunter liegende Haut war glatt und rosig und bekam sehr schnell ein neues Fell, so daß nach wenigen Wochen die Auftragungsstellen nicht mehr zu sehen waren. Weniger heftig, wenn auch mit Hautblutungen, reagierten die mit Ammoniak eingeriebenen Tiere. Auf der behandelten Stelle bildeten sich Schorfe, die nach Beendigung der Versuche abfielen und keine sichtbaren Hautveränderungen zurückließen. Unter der Thioglykolsäurebehandlung wurde die Haut trocken und schuppt, auch hier wuchs nach Abschluß der Behandlung wieder ein dichtes Fell.

In einer letzten Gruppe von 7 Kaninchen wurden einem Tier 10 mg Thioglykolsäure (Merck) auf 500 g Gewicht i. v. injiziert, 3 Tieren 20 mg/500 g und 3 Tieren 30 mg/500 g. In der Tab. II sind die Veränderungen des Fibrinogens und des Plasmaproteins bei dem Tier mit 10 mg/500 g zusammengefaßt, die bei den anderen 7 Tieren weitgehend ähnlich sind.

Tabelle 2.

|              | 20. 10. 52 | 21. 10. 52   | 21. 10. 52 | 21. 10. 52 | 22. 10. 52  | 24. 10. 52 |
|--------------|------------|--|------------|------------|-------------|------------|
|              | 10 Uhr     | 1 Std.   | 5 Std.     | 28 Std.    | 48 Std.p.I. |            |
| Fibrinogen:  | 0,675      | 10 mg/500 g<br>Thioglykol-<br>säure<br>(103 mg/5150 g) | 0,455      | 0,390      | 0,375       | 0,390 g/%  |
| Plasmaprot.: | 6,5        |  | 6,5        | 6,1        | 5,9         | 6,25 g/%   |

Auffallend ist das Auftreten von jugendlichen Granulocyten, die nach 28 Stunden wieder verschwunden sind und die gegenläufige Veränderung von segmentkörnigen Leukocyten und Lymphocyten, die nach 28 Stunden

ebenfalls wieder die Ausgangswerte erreichen. Der Thrombocytenabfall ist auch hier so gering, daß wir ihn nicht verwerten möchten.

Bei den 6 Tieren mit höheren Dosen haben wir gleichzeitig die Takata-Reaktion nach *Manke-Sommer* und die Cadmium-Reaktion im Serum nach *Wührmann* durchgeführt. Beide Proben verliefen negativ. Die Blutungs- und Gerinnungszeiten waren normal. Die Paperelektrophorese ergab ein normales Plasmabild.

Die Tiere erholteten sich nach der Injektion recht schnell, so daß sie schon kurze Zeit später äußerlich einen ganz normalen Eindruck machten.

Nach *Ham* und *Curtis* ist der Plasmafibrinogengehalt des Menschen für ein und dasselbe Individuum ziemlich konstant und wird durch Fasten, Nahrungszufluhr und kurze, heftige Anstrengungen nicht wesentlich beeinflußt. Bei unseren Versuchstieren fanden wir vor Versuchsbeginn in mehreren Untersuchungen ebenfalls recht konstante Fibrinogenwerte, so daß wir die gleichen Voraussetzungen auch für Kaninchen annehmen dürfen. Unternormale Werte treten bei perniciöser Anämie, Verminderungen bei schweren Leberschäden und Intoxikationen durch Lebergifte auf. Eine Erhöhung tritt bei vielen Infektionskrankheiten, bei bösartigen Geschwülsten, während der Menstruation und in der Schwangerschaft ein. Wenn bei einer Infektionskrankheit der Fibrinogengehalt nicht ansteigt, so ist das prognostisch ein schlechtes Zeichen und weist auf eine schwere Leberschädigung hin. Die Fibrinogenreaktion im Sinne einer Erhöhung oder Verminderung ist unabhängig von dem Verhalten der anderen Plasmaproteine (*Hunzinger*).

#### Zusammenfassung.

Wenn man die Ergebnisse unserer Untersuchungen betrachtet, so muß, abgesehen von den Hautveränderungen, besonders auf die bei allen Versuchstieren mehr oder weniger starke Verminderung des Fibrinogens hingewiesen werden. Da die Bildungsstätte des Fibrinogens die Leber ist, läßt sich aus einer Veränderung des Fibrinogengehaltes ein Rückschluß auf die Leberfunktion ziehen. Die Verminderung des Fibrinogens bei unseren Versuchstieren weist auf eine Leberschädigung hin, die durch die Bestandteile der Kaltdauerwellmittel auf Thioglykolsäurebasis ausgelöst worden ist.

Wenn wir auch mit recht hohen Dosen gearbeitet haben, die in der Praxis kaum erreicht werden, so besteht bei der Anwendung doch die Gefahr, daß häufiger Kontakt, wie er bei Friseuren der Fall ist, bei disponierten Personen zu einem Leberschaden führen kann. Diese Gefahr wird erhöht durch unsachgemäße Anwendung und unreine Präparate. Eine weitere Gefährdung bedeutet auch die sog. „Heimwelle“, die Dauerwellmittel auf Thioglykolsäurebasis dem Laien in die Hand gibt, ohne daß die ausreichende Gewähr besteht, daß die recht komplizierten Anwendungsvorschriften vom Verbraucher wirklich eingehalten werden.

Das Kaltwellverfahren mit Thioglykolsäure bedarf bei der Anwendung besonderer Erfahrungen und Sorgfalt, um Schädigungen weitgehend auszuschalten. Bei verschiedenen Haut- und Haarkrankheiten sowie einer

Reihe innerer Erkrankungen sollte seine Anwendung vermieden werden. Besondere Vorsicht ist bei Personen geboten, die gewerbsmäßig häufig damit in Berührung kommen. Bei der diffizilen Herstellung und Weiterverarbeitung der Thioglykolsäure ist besondere Sorgfalt nötig, um Schädigungen durch unreine Präparate zu verhüten. Die Herstellung von Kaltdauerwellmitteln auf Thioglykolsäurebasis sollte genehmigungspflichtig gemacht werden, wobei bestimmte Anforderungen an die Reinheit der Chemikalien und an die Verpackung gestellt werden müßten. Bei Beachtung dieser Forderungen können Schädigungen weitgehend vermieden werden.

#### Literatur.

- Barth: Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol. 14, 60 (1952). — Beek: Ned. Tskr. Geneesk. 86, 324 (1947). — Behrmann, H. T. u. Mitarb.: J. A. M. A. 15, 1208 (1949). — Bonsmann: Dtsch. Med. Wschr. 1947, 710. — Brauer, L.: Zit. nach Eichholz, Lehrb. d. Pharmakologie 429 (1948). — Bruder, K.: Z. f. H. u. G. 12, 441 (1949). — Burg, A. P. J. v. d.: Ned. Tskr. Geneesk. 40, 3400 (1949). — Cotter, L. H.: J. A. M. A. 131, 592 (1946). — Ham, Tb. H. u. F. C. Curtis: Medicine 138, 17 S. 413. — Häriri: Arch. Malad. Prof. 10, 56 (1949). — Hunzinger, W. u. Mitarb.: Helv. chim. Acta 33, 198 (1950). — Mayr, M.: Münch. Med. Wschr. 1950, H 37—38, 1510. — Mühlens, K.: Z. Haut- u. Geschl.krankh. 1951, 12 u. 1952, 3, S. 79. — Nicola, P. de: Klin. Wschr. 1951, H 15—16, 278. — Polemann, G.: Med. Klin. 1950, H 9, 266. — Vonkennel, J.: N. med. Welt 1950, H 9, 317.

Dr. Claus Klotzsche, Berlin-Dahlem, Unter den Eichen 82/84.

## Hinweise für Autoren

Die in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache abgefaßten Manuskripte werden in Maschinenschrift auf einseitig beschriebenen Blättern satz fertig erbeten. Der Text ist so kurz wie möglich zu fassen. Am Ende der Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Im Text ist bei der Bezugnahme auf eine andere Arbeit jeweils der betreffende Autorennamen zu nennen. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzurichten und nicht zu numerieren; nur wenn verschiedene Arbeiten desselben Autors zitiert werden, ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Die gleichen Zahlen stehen dann im Literaturverzeichnis, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit.

Literaturangaben sollen bei Zeitschriftenbeiträgen Autorennamen, Namen der Zeitschrift, Band-, Seiten- und Jahreszahl entsprechend folgendem Beispiel umfassen: „CIMBAL, G., Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol. 14, 1 (1951)“, bei Wochenzeitschriften wird die Jahreszahl mit der Angabe des betr. Quartals in römischen Ziffern vorangestellt, dann folgt die Seitenzahl; Literaturangaben von Büchern sollen den Autorennamen, vollständigen Titel des Buches, gegebenenfalls Auflagenbezeichnung, Seitenzahl, Erscheinungsort, Verlag und Jahreszahl enthalten (z. B. EICHHOLTZ, F., Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 16, Berlin — Göttingen — Heidelberg, Springer 1951). Die Zeitschriftenabkürzungen sind den „Periodica medica“ zu entnehmen. Bei früheren Arbeiten aus unserer Zeitschrift wird gebeten, mit der vorstehenden Abkürzung (ohne „Arch. Toxikol.“) zu zitieren und vor die Angabe der Band-, Seiten- und Jahreszahl noch die Abteilung (A, B oder C) und die Beitragsnummer zu setzen.

Autorennamen und besonders hervorzuhebende Worte, die im *Kursivdruck* gebracht werden, sind im Manuskript zu unterstreichen. Methodik, Protokolle und weniger wichtige Teile des Textes werden in Kleindruck (Petit) gesetzt.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten eine Fahnenkorrektur. Es wird gebeten, diese sofort durchzusehen und an den Herrn Herausgeber zurückzusenden. In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Abbildungen können in der Regel nicht aufgenommen werden.

**Herausgeber und Verlag**

# Gerichtliche Medizin

Ausführlich dargestellt von Dr. med. Berthold Mueller, Professor der Gerichtlichen Medizin an der Universität Heidelberg. Mit 178 Abbildungen. XVI, 1080 Seiten. 1953. Ganzleinen DM 138.—

**Inhaltsübersicht:** A. Organisations- und Abgrenzungsfragen. — B. Der Arzt als Gutachter und Sachverständiger. — C. Der Tod und die Leichenveränderungen vom gerichtsmedizinischen Standpunkt aus. I. Die Tätigkeit des Arztes am Tatort (Leichenfund). II. Der Tod und seine Feststellung. III. Die Leichenveränderungen. — D. Spurenuntersuchung und sonstige gerichtsmedizinische Technik. I. Blutuntersuchung II. Untersuchung von Haaren (Textilfasern). III. Untersuchung auf Vorhandensein von Sperma. IV. Untersuchung von Speichel und Speichelklecksen. V. Untersuchung von Kot und Kotfleckan. VI. Untersuchung von weiteren menschlichen Ausscheidungen. VII. Untersuchung vom Fingernagelschmuck. VIII. Darstellung und Beurteilung von Gangbildern. — F. Identifikation. I. Allgemeines. II. Gegenüberstellung und Lichtbild. III. Personenbeschreibung. IV. Dactyloskopie. V. Untersuchungen über das Lebensalter eines Unbekannten. VI. Geschlechtsbestimmung. VII. Berufsmerkmale. VIII. Feststellung von besonderen individuellen Merkmalen. IX. Untersuchungen von Leichenteilen und zerstückelten Leichen. — F. Durch äußere Einwirkung entstandene Körperschädigungen und Todesfälle. I. Allgemeine Gesichtspunkte. II. Die einzelnen Verletzungs-, Beschädigungs- und Tötungsarten. — G. Forensische Toxikologie. I. Vorbemerkungen und Übersicht über die einschlägigen rechtlichen Bestimmungen. II. Säuren und Laugen. III. Metalle, Metalloide, Halogene. IV. Blut, Atmungs- und Fermentgifte. V. Lipoidösliche Mittel der Fettreihe. VI. Alkohol und verwandte Körper. VII. Schief, Schmerz, Betäubungs- und Suchtmittel. VIII. Pflanzliche Gifte (Auswahl). IX. Tierische Gifte. X. Sonstiges. — H. Streitige geschlechtliche Verhältnisse. I. Begathungs- und Fortpflanzungsfähigkeit. II. Untersuchung auf Virginität. III. Zweifelhaftes Geschlecht. — I. Die Beziehungen der Sexualpathologie zur gerichtlichen Medizin. I. Verbote heterosexuelle Handlungen. II. Verbote sexuelle Perversionen. III. Beziehungen weiterer sexueller Perversionen zur gerichtlichen Medizin. IV. Zur Frage der Glaubwürdigkeit von Zeugenaussagen in Sexualprozessen. — K. Abtreibung und Kindestötung. I. Geburtshilflich-gynäkologische Vorbemerkungen. II. Abtreibung. III. Kindestötung. — L. Vaterschaftsfragen. I. Rechtliche Vorbemerkungen. II. Medizinisch-biologische Möglichkeiten eines Ausschlusses der Vaterschaft. — Sachverzeichnisse.

Im Fache der gerichtlichen Medizin fehlt es nicht an Kompendien und mehr oder minder kurz gefassten Lehrbüchern für den Gebrauch von Studenten und Anwärtern für das Physikum. Das vorliegende Buch hat sich im Gegensatz zu der bestehenden Literatur neuerer Zeit zur Aufgabe gemacht, den gegenwärtigen Stand des Wissens unter ausführlicher literarischer Belegung darzutun, wobei nicht nur anerkannte Ergebnisse, sondern auch problematische und im Werden befindliche Erkenntnisse besprochen werden. Doch wird im Text unterschieden, ob die Ergebnisse anwendbar sind, oder ob sie sich vorläufig nur für eine wissenschaftliche Weiterverarbeitung eignen. Angesichts des Umfangs der Planung mußte der Begriff "Gerichtliche Medizin" eng gefaßt werden. Besprochen werden im einzelnen die Leichenercheinungen unter gerichtlich-medizinischen Fragestellungen, die Identifikation, der Spuren nachweis einschließlich der Feststellung der Blutgruppe in Körperflüssigkeiten, die für den Gutachter wichtigen rechtlichen Grundlagen nach dem Stande der gegenwärtigen Rechtsprechung, die Lehre von den gewaltsamen Todesarten, die forensische Toxikologie mit besonderer Berücksichtigung der Blutalkoholforschung, die streitigen geschlechtlichen Verhältnisse, die Kindestötung und die Abtreibung, sowie Vaterschaftsfragen unter Einschluß von Tragzeituntersuchungen, Blutgruppen, einschließlich der Untergruppen des Rh-Systems und der erbbiologischen Vaterschaftsuntersuchungen. Das Buch soll dem Gerichtsmediziner der Wissenschaft und Praxis, dem Pathologen, der praktische Gerichtsmedizin mitbetreibt, dem gerichtsärztlich tätigen Arzt der Gesundheitsämter, dem Blutgruppen-gutachter, dem reichlich interessierten Gynäkologen und dem forensisch arbeitenden Chemiker die Möglichkeit eröffnen, sich anläßlich eines praktischen Falles über den gegenwärtigen Stand des Wissens und der forensischen Anwendbarkeit der Erkenntnisse zu unterrichten; zusätzlich soll es denjenigen, die nach neuen wissenschaftlichen Fragestellungen suchen, anzeigen, was bekannt ist, und was noch zweifelhaft ist. Er soll durch das Buch auch die Möglichkeit haben, an Hand der ausführlichen Literaturverzeichnisse das Schriftum für den Beginn seiner Forschungen aufzufinden. Auch der medizinische Laie, der an gerichtlich-medizinischen Erkenntnissen interessiert ist, der Richter, Staatsanwalt, Anwalt und Kriminalist wird sich über Einzelheiten einer von ihm zu untersuchenden Frage durch das Buch orientieren können.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Diesem Heft liegen 3 Beilagen des Springer-Verlages, Berlin - Göttingen - Heidelberg, bei. Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg. — Druck: Hempel & Co., GmbH, Berlin. Printed in Germany.

